Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas

Manual de Procedimiento

P E S Q U I S A E N D Ó C R I N O M E T A B Ó L I C A

–Versión: Agosto de 2011–

Presidenta de la Nación

Dra. Cristina Fernández de Kirchner

Ministro de Salud

Dr. Juan Luis Manzur

Secretario de Promoción y Programas Sanitarios

Dr. Máximo Diosque

Secretario de Políticas, Regulación e Institutos

Dr. Gabriel Yedlin

Secretario de Determinantes de la Salud y Relaciones Sanitarias

Dr. Eduardo Mario Bustos Villar

Subsecretario de Salud Comunitaria

Dr. Guillermo González Prieto.

Directora Nacional de Maternidad e Infancia

Dra. Ana María Speranza

Contenido del Manual

	Pág.
INTRODUCCIÓN	**V**
OBJETIVOS	**VI**
MARCO LEGAL	**VII**
ESQUEMA-GUÍA DEL MANUAL DE PROCEDIMIENTO	**1**
1. ESTRUCTURA FÍSICA Y EQUIPAMIENTO DEL LABORATORIO DE PROCESAMIENTO	
Planta física. Características básicas.	**1**
Instalaciones.	**2**
Equipamiento.	**2**
2. RECURSOS HUMANOS	**3**
2A. **Recursos humanos en jurisdicciones que cuentan con un laboratorio de procesamiento.**	**3**
2A.0 Coordinación del Programa Provincial	
2A.1 Bioquímicos	
2A.2 Médicos	
2A.3 Enfermeras	
2A.4 Asistentes sociales	
2A.5 Personal administrativo	
2A.6 Agentes sanitarios	
2A.7 Comunicadores Sociales	
2A.8 Técnicos de laboratorio	
2A.9 Nutricionistas	
2A.10 Otros.	
2B. Programas provinciales sin laboratorio de procesamiento.	**4**
Jurisdicciones que envían las muestras al laboratorio de procesamiento nacional o regional.	
2B.0 Coordinación del Programa Provincial	
2B.1 Médicos	
2B.2 Bioquímicos	
2B.3 Enfermeras	
2B.4 Asistentes sociales	
2B.5 Administrativos	
2B.6 Nutricionistas	
2B.7 Comunicadores sociales	
2B.8 Choferes y otros	

3. PROCEDIMIENTOS GENERALES	**6**
3A Provisión desde la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia	**6**
3A.1. Provisión de insumos de: a) afiches; b) tarjetas; c) alimentos especiales; y d) reactivos	
3A.1.1 Gestión de provisión de reactivos y materiales necesarios.	
3A.1.2 Envío.	
3A.2 Recepción y almacenamiento de reactivos de diagnostico.	
3A.2.1 Recepción y almacenamiento de tarjetas, afiches y reactivos.	
3A.2.2 Recepción y almacenamiento de alimentos especiales y medicamentos.	
3A.2.3 Gestión de control de insumos**.**	
3B Programa Provincial de Pesquisa Neonatal.	**7**
3B.1 Gestión de provisión de reactivos y materiales necesarios.	
3B.2 Provisión de Insumos de reactivos, tarjetas, afiches, volantes y alimentos especiales.	
3B2.1 Recepción en la jurisdicción.	
3B2.2 Envío al o a los efectores	
3B.2.3. Gestión de control de insumos	
3B.3 Laboratorio de procesamiento.	
3B.3.1 Informatización de los resultados	
3B3.2 Aplicación del software	
3B.3.3 Confirmación diagnóstica	
3B.3.4 Control de calidad interno y externo de los procesos	
3B 4.Tratamiento.	
3B.4.1 Establecer un tratamiento integral	
3B.4.2 Dar contención	
3C Programa Provincial de Pesquisa Neonatal con laboratorio de referencia	**8**
4. RED PROVINCIAL DE PESQUISA NEONATAL	**9**
4.1 Coordinación permanente	
4.2 Distribución de tarjetas	
4.3 Control del envío de las muestras	
4.4 Evaluación con indicadores	
4.5 Confirmación de diagnóstico	
4.6 Asegurar el tratamiento y el seguimiento	
4.7 Planificar, reorganizar y normatizar	
4.8 Normatizar la derivación	
4.9 Flujograma de procesos	
5. REGISTROS:	**10**
5A. Registro de actividades bioquímicas	
5A.1 Registro de recepción y entrega.	
5A.2 Registro de procesos.	
5A.3 Registro de actividades administrativas.	
5A.4 Mantenimiento técnico	
5B Registro de otras actividades	
5B.1 Registro de actividades de capacitación, difusión y otras	
5B.2 Registro de actividades de investigación	
5B.3 Registro de validaciones y controles	
5C Registro nacional	

6. ELABORACIÓN DE ESTADÍSTICAS E INDICADORES DEL PROGRAMA.	**11**
6A Indicadores	
6.1 Indicadores de Programa	
6.2 Indicadores de la Etapa Pre-Analítica	
6.3 Indicadores de la Etapa Analítica	
6.4 Indicadores de la Etapa Post-Analítica	
6B Indicadores de Proceso y Calidad	**12**
7. PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE LA MUESTRA	**14**
7.1 Procesos Pre-Analíticos y Analíticos.	
7.2 Preparación y condiciones del Recién Nacido	
7.3 Técnica de toma de la muestra	**17**
7.3.a Registro de datos	
7.3.b Técnica	
7.4 Calidad de la muestra	**19**
7.5. Precauciones a tomar con la tarjeta y el papel filtro	**22**
7.6. Registro y transporte	
7.7. Informe de resultados	
7.8. Archivo de las muestras en el Laboratorio de Procesamiento.	**24**
8. COMUNICACIÓN Y TRABAJO CONJUNTO CON LOS EQUIPOS DE SALUD	**25**
9. COMUNICACIÓN DIRIGIDA A LA COMUNIDAD Y A LA FAMILIA	**28**
10. INFORMACIÓN A LA RED ASISTENCIAL:	**31**
10.1 Referencia y contrarreferencia.	
10.1.a Gestión de comunicación con el Laboratorio de procesamiento de las muestras de la provincia	
10.1.b Gestión de comunicación con la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia.	
10.1.c Gestión de comunicación con la Red de diagnóstico y tratamiento**.**	
10.1.d Registro de los informes recibidos / enviados	
10.1.e	

Anexos

• **.Afiche dirigido a las familias y población en general**	**2**
• **Volante dirigido a las familias y población en general.**	**3**
• **Tarjeta para la toma de la muestra y sobre para el envío de las muestras**	**4**
• **Instructivo para el personal de salud sobre toma y manipulación de las muestras**	**5**
• **Esquema de un Programa de Pesquisa (*A. Academy of Pediatrics*) y Flujograma referido a tiempos que transcurren entre la extracción de la muestra.**	**6**
• **Planilla de Recolección de Datos :Estadísticas trimestrales/ anuales Nacionales**	**7**
• **Planilla de Recolección de Datos : CASOS POSITIVOS.**	**8**
• **Enfermedades Metabólicas Congénitas. Breve descripción.** Dra. Celia Lomito, Dirección Nacional de Maternidad e Infancia.	**9**
• **ALGORITMOS DE PESQUISA NEONATAL TSH, PKU, GAL, BIOTINIDASA, 17 OH PROGESTERONA.** Dra. Luisa Bay, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan**"**	**11**

• **Confirmacion de diagnostico y tratamiento**	**15**
• **Laboratorio de Metabolopatías Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P Garrahan"** Condiciones para el envío de muestras.	**16**
• **Seguimiento y control de las patologías.** Médicos Endocrinólogos: Dr. Jorge Zappa; Dra. Amanda Benítez; Nutricionista: Iris Nebrera Provincia de Corrientes	**18**
• **Pesquisa Neonatal: Hiperplasia Suprarrenal Congenita (HSC) :** Vaiani Elisa, Tilitzky Sandra, Herzovich Viviana, Dratler Gustavo, Lazzatti Juan M, Ribas Alejandra, Chaler Eduardo, Rivarola Marco, Belgorosky Alicia. Servicio de Endocrinologia Hospital JP Garrahan. Buenos Aires.	**29**
• **El Laboratorio de Pesquisa Neonatal: Pesquisa Neonatal Ampliada**	**35**
• **Modelo de Planilla: Listado de Pacientes**	**36**
• **Modelo de Planilla : Control de procesos bioquimicos**.	**37**
• **Planilla para presentación de Valores de corte 17 OHP**	**38**
• Organización interna de los procesos del laboratorio del Programa de Pesquisa Neonatal de Entre Ríos (*«Programa Juan»*)	**39**
• **Laboratorio de Pesquisa Neonatal. Manual de procedimientos técnicos.** Bqca. Ana María Ebrecht	40
• **Procedimiento técnico para la determinació de la actividad de Biotinidasa en muestras de suero humano.** Laboratorio de Pesquisa Neonatal, Centro de Inmunoensayo, La habana, República de Cuba.	**65**
• **Determinación de Fenilalanina y Galactosa total a partir de una muestra e sangre seca en papel de filtro. Aplicación al tamizaje neonatal.** Envida Torres, Arlenys Baloy, Amarilys Frómeta, Lianny Fernández. Laboratorio de Pesquisaje Neonatal. Centro de Inmunoensayo, La habana, Cuba.	**70**
• **Pesquisa Neonatal Endócrino metabólica. Tareas del Área Administrativa del laboratorio.**	**78**
• **Pesquisa Neonatal Endócrino metabólica. Normas vigentes em la República Argentina sobre Pesquisa Neonatal** ▪ **Ley Nº 26.279 año 2007.** ▪ **Leyes Nº 23413 año 1986, Nº 23874 año 1990, Nº 24438 año 1994 y Decreto Reglamentario Nº 1316 año 1994,** ▪ **Decreto Nº 508 año 1996 y Resolución Nº 1612 año 2006.** • **Listado de Leyes Provinciales.**	**80**

Prólogo

La República Argentina ha asumido compromisos en relación con la salud de sus ciudadanos, no sólo ante ellos mismos sino ante el mundo, al acordar en el año 2000 los ***Objetivos de Desarrollo del Milenio*** junto con otras 188 naciones. Tales Objetivos imponen, entre otras, metas relacionadas con la salud infantil.

Estamos, pues, en el camino de la prevención, la detección y el tratamiento oportuno de todas las enfermedades que pueden ser eventual causa de mortalidad infantil o bien dejar como secuela discapacidades de distinta gravedad, entre las que se cuentan las Enfermedades Congénitas del Metabolismo.

En ese campo nos respalda la **Ley Nacional Nº 26.279**, que obliga a todos los establecimientos públicos y privados donde nacen niños a realizar los análisis para la detección de cinco de estas enfermedades. Y también con el **Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección de Enfermedades Congénitas del Metabolismo**. A todo lo mencionado se suman leyes y programas provinciales.

Al mismo tiempo, descansamos sobre otros dos apoyos imprescindibles.

Por una parte, el compromiso político y la voluntad, tanto de parte de las autoridades nacionales como de las de todas las jurisdicciones, de que se cumpla lo que manda la Ley. Avanzamos así –y no estamos lejos– hacia la ansiada cobertura del 100% de los niños que nacen dentro del sector público, con los análisis de detección de Fenilcetonuria, Hipotiroidismo Congénito, Galactosemia, Déficit de Biotinidasa, Hiperplasia Suprarrenal Congénita y Fibrosis Quística.

Pero contamos también con el compromiso de incontables trabajadores de la salud: enfermeras, bioquímicos, médicos de todas las especialidades que entran en contacto con los recién nacidos, y personas de buena voluntad que cada día se esfuerzan para que ningún niño se quede sin su análisis, para que la familia conozca el resultado y, de ser necesario, reciba el tratamiento que necesita para contener las secuelas de la enfermedad.

Este Manual, fruto también del trabajo de muchos profesionales comprometidos, contribuye a la buena ejecución de los programas de todas las jurisdicciones, por medio de probadas guías de trabajo, procedimientos e indicadores de referencia.

Sabemos que el pleno y correcto desarrollo de este Programa podría evitar cada año 300 casos de niños con deficiencias diversas, lo cual no sólo representa “un enfermo menos” sino que enriquece a toda la sociedad con el aporte de una persona capaz de entregarle todo su potencial en plenitud.

Si tanto el sector público como el privado siguen avanzando en la cobertura de la detección y la excelencia del tratamiento o, con el apoyo de aportes como éste, estaremos cumpliendo nuestro compromiso con la salud de las niñas y los niños de nuestra patria.

Dr. Guillermo González Prieto

Subsecretario de Salud Comunitaria
Ministerio de Salud de la Nación
Agosto de 2011

Introducción

Esta nueva Edición del Manual de Procedimiento del Programa Nacional para la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas contiene actualizaciones que son fruto del trabajo de un equipo preocupado y ocupado en la prevención de discapacidades.

El éxito de un programa es el resultado del compromiso y la actitud de todos los actores involucrados –el obstetra, el neonatólogo, las enfermeras, los bioquímicos y colaboradores, las asistentes sociales, los médicos pediatras, los especialistas, los comunicadores, los padres y las autoridades.

Se pretende que la implementación, reorganización y funcionalización de un Programa de Pesquisa Neonatal respondan a los principios de eficacia, eficiencia y efectividad en todos los procesos, para alcanzar el 100 % de cobertura.

Nos orientamos hacia el aseguramiento de la calidad en todos los procesos y actividades, desde que se informa a los padres y a la comunidad, a lo largo de todas las etapas del proceso hasta la entrega del resultado o el tratamiento y seguimiento, si corresponde.

Es de uso obligatorio como guía para la elaboración de un Manual Provincial. Seguir los lineamientos de esta guía permitirá unificar los criterios de trabajo de los programas de la red de pesquisa neonatal.

Este Manual de Procedimiento es un instrumento flexible para adaptarse a las necesidades y particularidades de cada jurisdicción contiene varios ítems que sólo están enunciados ya que cada provincia debe definir la forma de implementación.

Sin duda surgirán temas a desarrollar o hay algunos que necesitan mayor información, este Manual esta en permanente construcción con el aporte de todos, y la última versión vigente se puede descargar de la página Web del Programa Materno Infantil: www.dinami.gov.ar/foropesquisa.

Dra. María Ester Liceda
Coordinación del Programa Nacional
de Fortalecimiento de la Detección Precoz
de Enfermedades Congénitas
meliceda@ucmisalud.gov.ar
pesquisaneonatal@ucmisalud.gov.ar
(011) 4383 9799 / 9040 int 284 ó 247
www.dinami.gov.ar/foropesquisa

Dra. Ana Maria Speranza
Directora Nacional de Maternidad e Infancia
Ministerio de Salud de la Nación

- 1ª versión: Procedimiento de Toma de Muestra (Hospital Garrahan) Enero 2006
- 2ª versión: Septiembre 2006
- 3ª versión: Marzo 2007
- 4ª versión: Mayo 2007
- 5ª versión: Junio 2007
- 6ª versión: Septiembre 2007
- 7ª versión: Octubre 2007
- 8ª versión: Junio 2008
- 9ª versión: Octubre 2009
- 10ª versión: Noviembre 2010
- 11ª versión: Junio 2011
- 12ª versión: Agosto 2011

Coordinación y redacción: María Ester Liceda

- Bqca. Ana Lía Albreck
- Bqco. Víctor Brondi
- Bqca. Patricia Canepa
- Bqco. Eduardo Chaler
- Bqco. Gustavo Dratler
- Bqca. Ana María Ebrecht
- Bqca. Gabriela Eppler
- Bqca. Mabel Gerez
- Bqco. Juan Manuel Lazzati
- Bqca. Elsie Lilia Lecuna
- Bqca. Mônica Luna Clarasó
- Bqca. Andrea Morrone
- Bqca Susana Rasselli
- Bqca. Alejandra Ribas
- Programa “Juan”, Entre Rios
- Dra. Luisa Bay
- Dra. Amanda Benitez
- Dra. Carmen Grassi
- Dra. Sonia Iorcansky
- Dra. Viviana Herzovich
- Dra. Celia Lomuto
- Dra. Sandra Tilitzky
- Dra. Elisa Vaiani
- Dr. Jorge Zappa
- Ing. Lianny Fernández
- Lic. Bqca. Amarilys Frómeta
- Lic. Iris Nebrera
- Lic. en Trab. Soc. Emilia Medina
- Lic. María del Carmen Mosteiro
- Sr. Matías Sotar

Agradecimientos a todos los integrantes de la Red de Pesquisa Neonatal que participaron de los talleres interactivos en los que se realizó el análisis del Manual en las Reuniones Regionales de Pesquisa Neonatal del año 2010.

Colaboraron en esta versión (junio 2011):

- Dra. Luisa Bay
- Bqco. Gustavo Dratler
- Bqca. Ana Maria Ebrecht
- Bqca. Juan Manuel Lazzati
- Bqca. Elsie Lilia Lecuna
- Farm. María Ester Liceda

Edición:

- Lic. Maria del Carmen Mosteiro

Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas

- **OBJETIVOS GENERALES**

▪ Fortalecer los programas provinciales de pesquisa neonatal de enfermedades congénitas del metabolismo.

▪ del sector público, ampliando las detecciones establecidas por ley a la detección de galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita y biotinidasa.

▪ Contribuir al seguimiento clínico de todos aquellos niños detectados como positivos confirmando su diagnóstico, para cualquiera de las patologías analizadas y el tratamiento de los casos detectados como positivos antes del primer mes de vida.

▪ Realizar una evaluación periódica de la cobertura poblacional y de los resultados obtenidos en materia de detección precoz neonatal y tratamiento a nivel nacional.

▪ Confeccionar un Registro Nacional de las patologías endocrinas y metabólicas.

Componentes del Programa

Los componentes principales formados por una Red de laboratorios y una red de Diagnostico y tratamiento por niveles de complejidad.

Red de Laboratorios de Procesamientos

- Laboratorio de procesamiento
- Logística de distribución de reactivos a los laboratorios
- Logística de distribución de tarjetas de toma de muestra.
- Manual de Procedimiento local.
- Evaluación periódica de la cobertura alcanzada y los resultados obtenidos por cada laboratorio y envío de la información al nivel nacional.
- Se distribuye a los laboratorios a los que se les entrega los reactivos un Control de Calidad externo en un programa de aseguramiento de la Calidad.

Red de diagnóstico y tratamiento

Con asesoramiento de los profesionales de endocrinología, nutrición y pediatras del Hospital Garrahan y de esta dirección se ha diseñado una red de diagnostico y tratamiento con hospitales de referencia Garrahan y Posadas y regionales en Córdoba y Mendoza, a la que sumaran otras provincias, aspirando a tener un listado de referentes de esta Red.

En apoyo a los pacientes que necesitan el tratamiento de los pacientes por padecer alguna de estas enfermedades; fenilcetonuria, galactosemia y biotinidasa, se cuenta con fórmulas de alimentos especiales, alimento libre de fenilalanina y fórmula de soja .

Dentro de las estrategias fundamentales del Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas se considera a la **Comunicación a la Comunidad** como una herramienta indispensable para conseguir una cobertura del 100% de los recién nacidos no solo del sector público sino también del sector privado y obtener un compromiso de responsabilidad en prevención por parte de la

comunidad y de conocimiento de un derecho.

La **Capacitación a los Profesionales** garantiza la calidad de todas las acciones en el Programa de pesquisa tanto sea a nivel local como nacional. Se han establecidos reuniones de los distintos profesiones que intervienen, asistencia técnicas tanto a nivel provincial, regional y nacional.

Se llevan a cabo reuniones regionales cada año al igual que los Encuentros Nacionales, con motivo del IIIº Encuentro se edita el presente Manual de Procedimiento.

El temario comprende el análisis de las actividades de las distintas áreas (pre-analítica, analítica y post-analítica), desarrollo de estrategias y capacitación especifica en técnicas de laboratorio, logística , confección de indicadores entre otras.

Se ha trabajado con todas las jurisdicciones para fortalecer esta estrategia de prevención y se han firmado Acuerdos.

Acuerdo entre Provincia y Nación:

Se transcribe parte del texto del Convenio Nación-Provincia para participar del Programa de Pesquisa Neonatal ampliado.

Convenio a suscribir: obligación de las partes.

Obligaciones de la Nación

- Provisión de reactivos y tarjetas de recolección de muestra.
- Provisión de alimentos y medicamentos.
- Registro de datos e información sobre los casos positivos y elaboración de estadísticas a nivel nacional

Obligaciones de la Provincia

- Recursos Humanos y capacitación.
- Recursos físicos y materiales no provistos por la Nación.
- Logística de distribución y recolección de las tarjetas de recolección de la muestra.
- Logística de recitación y captación de los casos sospechosos.
- Diagnostico y tratamiento de los casos positivos.
- Registro de datos e información sobre los casos positivos.

La Provincia tendrá libre acceso a la información resultante una vez procesada y analizada por el Nivel Central.

- **MARCO LEGAL**

La Argentina cuenta con leyes nacionales y provinciales que sancionan la obligatoriedad de llevar a cabo la Pesquisa neonatal de errores congénitos.

La **Ley 26.279,** Sancionada: Agosto 8 de 2007 y promulgada de Hecho: Septiembre 4 de 2007, determina el *Régimen para la detección y posterior tratamiento de determinadas patologías en el recién nacido. Alcances. Prestaciones obligatorias. Constitución de una Comisión Interdisciplinaria de Especialistas en Pesquisa Neonatal. Propósito. Funciones del Ministerio de Salud*

Antecedentes:

La Ley Nacional 23413, sancionada el 10 de octubre de 1986 y sus modificatorias, establece la obligatoriedad de realizar la pesquisa neonatal de Fenilcetonuria.

La Ley Nacional 23874, sancionada el 28 de septiembre de 1990, agrega la detección precoz de Hipotiroidismo Congénito y la Ley Nacional 24438/94 la detección de fibrosis quística) y Decreto Reglamentario 1316/94, donde se plantea la obligatoriedad del examen de detección de las enfermedades congénitas: Hipotiroidismo, Fenilcetonuria y Enfermedad Fibroquística y leyes provinciales propias o en adhesión a la Ley Nacional.

El Ministerio de Salud y Acción Social, a través de la Resolución 508/96, establece normas de procedimiento para la recolección de muestras y análisis de las mismas para la detección precoz de la Fenilcetonuria y el Hipotiroidismo Congénito.

El Ministerio de Salud por Resolución 1.612/2.006, aprueba el **Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas**.

En el Anexo encontrará el texto de las normativas nacionales y el listado de las leyes provinciales.

CADA PROVINCIA DEBE AGREGAR EL MARCO LEGAL PROVINCIAL EN EL MANUAL OPERATIVO PROVINCIAL.

Estructura

MANUAL DE PROCEDIMIENTOS

El presente esquema enuncia las actividades y tareas a tener en cuenta para organizar el **Procedimiento de Pesquisa Neonatal,** a fin desarrollar una planificación estratégica orientada a componentes, que permita mejorar la calidad de los procesos involucrados teniendo en cuenta las etapas preanalíticas, analíticas y pos-analítica de un programa de pesquisa sean estas etapas efectuadas por los mismos agentes del sector como por instancias diferentes.

1. ESTRUCTURA FÍSICA Y EQUIPAMIENTO DEL LABORATORIO DE PROCESAMIENTO

Cada laboratorio debe desarrollar esta área según sus necesidades.

Cada jurisdicción que posea un Laboratorio de Procesamiento deberá contar, como mínimo, con las siguientes características:

1.1 Planta Física: Características básicas

Debe tener la capacidad suficiente como para el procesamiento de todas las muestras de la provincia en condiciones de Buenas Prácticas de Laboratorio. Debe responder a la Normativa Nacional de Organización y Funcionamiento en Laboratorio RM 171/97 Item 2 “Planta Física”.
(Ver www.msal.gov.ar/htm/site/pngcatm.html . *Dirección de Calidad en Servicios de Salud)

El Laboratorio para Pesquisa Neonatal debe estar ubicado en un lugar de fácil acceso a los pacientes. Preferentemente, debe ubicarse en la Planta Baja y estar correctamente señalizado.

La planta física del Laboratorio debe estar relacionada con las actividades y tareas a llevar a cabo, y con el número de profesionales necesarios para cumplirlas en tiempo y forma.

El Laboratorio debe contar con los siguientes espacios:

- **Área de trabajo:** es el espacio donde se realizará el procesamiento y almacenado de las muestras. Deberá contar con mesadas de 0,75 cm de profundidad, de materiales nobles como el acero inoxidable, el granito, etc. Deberá tener, como mínimo, una pileta de acero inoxidable de profundidad suficiente como para el lavado del material y se ubicará preferentemente en uno de los extremos de la mesada.
- **Área Administrativa:** es el espacio donde las muestras serán recibidas y seleccionadas antes de ser analizadas o almacenadas.
- **Área de atención al público**: constará de un espacio de recepción, una sala de espera y sanitarios públicos.
- **Áreas complementarias:** *box* de extracción, que deberá estar comunicado con la sala de espera y el área administrativa; *office* para el personal, que deberá estar fuera del área de trabajo y depósito.

Pisos: deberán ser de materiales nobles, resistentes al uso y fácilmente lavables.

Paredes: deberán ser fácilmente lavables, tener superficies lisas, continuas y recubiertas con materiales resistentes.

***Normas, Guías y herramientas de Gestión asistencial del Programa Nacional de Garantía de Calidad aprobadas.**	
Normas de Organización y Funcionamiento	
Normas de Organización y Funcionamiento en Laboratorio	**RM.171/97**

1.2 Instalaciones

Agua de red: para todos los artefactos sanitarios instalados.

Desagües: las cañerías deberán ser de materiales de primera calidad, capaces de resistir el ataque de sustancias químicas.

Energía Eléctrica: mono o trifásica y con resistencia apropiada para el consumo de todos los equipos necesarios para el sector. Conexiones a tierra, comunes y especiales. Puede contar con luz natural exceptuando el área de trabajo donde se encuentran las muestras, debido a que las mismas no deben recibir luz solar directamente.

Gas natural: con picos de dos o tres llaves, localizados en los espacios que puedan necesitarlos.

Aire Acondicionado: frío/calor capaz de garantizar el mismo ambiente climatizado en cualquier provincia.

1.3 Equipamiento

- El equipamiento necesario para las técnicas de micro Elisa: Lector, Lavador, pipetas, ponchadores.

  Heladera: 2 -8 ºC

  Frezeer: -20 ºC
- PC + Monitor + Impresora (para el área administrativa).
- Conexión a línea telefónica.
- Conexión a Internet.
- Conexión en red para las computadoras del Programa.

Otros (opcional):

- Lavador ultrasónico (chico). En algunos hospitales se encuentran en el servicio de esterilización.
- Centrifuga.
- Balanza de precisión.
- Iontóforo para test del sudor

2. RECURSOS HUMANOS (a desarrollar por las jurisdicciones).

La participación activa de todos los integrantes del equipo de salud es indispensable y deben ser consideradas las responsabilidades y funciones del personal que participa en cada uno de los niveles de actividades.

- Coordinación del Programa Provincial
- Centros asistenciales: Maternidades, Hospitales y centros asistenciales del primer nivel de atención.
- Laboratorio de procesamiento de muestras de pesquisa neonatal.
- Integrantes de las redes regionales y nacional

2A. Recursos humanos en jurisdicciones que cuentan con un laboratorio de procesamiento.

Describir y establecer las funciones y responsabilidades de cada personal que intervienen en la pesquisa y asignar las tareas a desarrollar.

2A.0 Coordinación del Programa Provincial: Coordinar, supervisar las actividades del Programa, lleva las estadísticas y favorecer las actividades en toda la provincia.

El coordinador tendrá entre sus actividades:

- Coordinar y supervisar las acciones necesarias para que se cumpla cada etapa de la pesquisa en el tiempo oportuno y en la forma correcta.
- Coordinar las actividades de los distintos profesionales que intervienen en la pesquisa: médicos neonatólogos, obstetras, pediatras, médicos especialistas en endocrinología, nutrición y otros, enfermeras, bioquímicos, técnicos, asistentes sociales, administrativos.
- Supervisar las actividades de capacitación de concientización a todo el personal de salud. Capacitar a los encargados de la toma de la muestra para que esta sea realizada en óptimas condiciones de extracción, conservación y transporte.
- Controlar la provisión de insumos no provisto por el Programa Nacional.
- Verificar que se cumplan la logística necesaria para la distribución de tarjetas y recolección de las muestras en toda la provincia.
- Que se brinde tratamiento oportuno y un seguimiento adecuado.
- Realizar una evaluación periódica la cobertura brindada y los resultados obtenidos Asegurar mecanismo de gestión del retorno de los resultados a la familia y, de ser necesaria, la recitación y referencia a un especialista y enviarlos al registro nacional.
- Supervisar la distribución de afiches y volantes, sensibilización y difusión de pesquisa neonatal.

2A.1 Bioquímicos: los bioquímicos que trabajen en esta área por lo menos deben ser 2 (dos)[1].

Unidad de trabajo para el Laboratorio de procesamiento: debe contar por lo menos con 2 (dos) bioquímicos que realizarán, no menos de 2 (dos) veces a la semana, todas las determinaciones; más un secretario administrativo y un técnico.

[1] Se debe considerar en este punto la necesidad de recurso humano adecuado para el desarrollo eficiente del Programa de Pesquisa Neonatal Provincial sobre la base de a la cantidad de muestras a procesar.

2A.2 Médicos: los profesionales médicos obstetras, neonatólogos, endocrinólogos, especialistas en enfermedades metabólicas y pediatras, y los genetistas, tienen responsabilidades y actividades que cumplir dentro del programa de Pesquisa Neonatal.

2A.3 Enfermeras: tienen responsabilidades y actividades que cumplir en el programa de Pesquisa Neonatal.

2A.4 Asistentes sociales: Deben participar activamente en la recitación de los recién nacidos a los que el Laboratorio solicita una segunda muestra

Asimismo, realizan trabajos coordinados dentro del equipo interdisciplinario con el resto de los profesionales, con el paciente y el grupo familiar (por ejemplo, ubicación de pacientes para recitaciones de confirmación de resultado), interactuando con la institución policial si fuera necesario.

Se ocupan también del seguimiento de los casos positivos, en cuanto al cumplimiento del tratamiento, realizando el estudio socio-económico de las familias, a efectos de tener conocimiento de las posibilidades reales de mantener el tratamiento en el tiempo y de los tramitar alimentos requeridos ante la obra social, si correspondiera, o el estado provincial.

Evalúan el cumplimiento del tratamiento con los profesionales médicos y aseguran el óptimo control y seguimiento de los casos pesquisados (adherencia al tratamiento), consolidando la constitución de equipos multidisciplinarios.

Intervienen en trabajos de investigación que encare el equipo. Tener actualizado el registro de los casos positivos.

2A.5 Personal administrativo: Se ocupa del registro de paciente, de los datos de la muestra y de su resultado. Registro de los niños recitados y el motivo de la recitación. Registro del control de envío de las tarjetas, recepción de las muestras, envíos de los resultados y otros.

2A.6 Agentes sanitarios: Participaran en la localización del recién nacido citado por el Laboratorio o el médico.

2A.7 Comunicadores Sociales. Probablemente no serán un recurso propio del Programa de Pesquisa sino del Programa Materno Infantil o, inclusive, del Ministerio de Salud local. En cualquier caso, se les debe proporcionar toda la información necesaria para que desarrollen campañas y actividades de comunicación dirigidas la comunidad y, eventualmente, al personal de salud que trabaja en contacto con madres y recién nacidos. Participarán además en el diseño de los materiales de comunicación y capacitación.

2A.8 Técnicos de laboratorio: tienen responsabilidades y actividades que cumplir dentro del Programa de Pesquisa Neonatal.

2A.9 Nutricionistas: tienen responsabilidades y actividades que cumplir dentro del Programa de Pesquisa Neonatal.

2A.10 Otros. Choferes

Es importante tener en cuenta el recurso humano en los Centros asistenciales del Primer Nivel de Atención, incluyendo el área de atención de la embarazada y pediatría.

2B. Programas provinciales sin laboratorio de procesamiento

Jurisdicciones que envían las muestras al laboratorio de procesamiento nacional o regional.

Describir las funciones y responsabilidades de cada miembro del personal que interviene en la pesquisa.

2B.0 Coordinación del Programa Provincial: Coordinar, supervisar y hacer cumplir las leyes. (Ver descripción en 2A.0)

2B.1 Médicos: los profesionales médicos obstetras, neonatólogos, endocrinólogos, especialistas en enfermedades metabólicas y pediatras, y los genetistas tienen responsabilidades y actividades que cumplir dentro del Programa de Pesquisa Neonatal.

2B.2 Bioquímicos: supervisarán, en el centro asistencial la toma de la muestra en apoyo a Neonatología y Enfermería.

2B.3 Enfermeras. Supervisarán la toma o tomarán la muestra, en apoyo a Neonatología y al Laboratorio.

2B.4 Asistentes sociales: deben participar activamente en la recitación de los recién nacidos a los que el laboratorio solicita una segunda muestra.

2B.5 Administrativos. Tienen responsabilidades y actividades que cumplir dentro del Programa de Pesquisa Neonatal.

2B.6 Nutricionistas. Tienen responsabilidades y actividades que cumplir dentro del Programa de Pesquisa Neonatal.

2B.7 Comunicadores sociales. tienen responsabilidades y actividades que cumplir en el programa de pesquisa neonatal.

2B.8 Choferes y otros

- Tener en cuenta el recurso humano en los Centros asistenciales del Primer Nivel de Atención incluyendo el área de atención de la embarazada y pediatría.

Nota: Las actividades descriptas son sugeridas y orientadas a desarrollar el documento de discusión; proponerse otras, acordadas en el marco de cada programa provincial.

3. PROCEDIMIENTOS GENERALES DE GESTIÓN

Se debe tener en cuenta el modelo de gestión de pesquisa neonatal de cada jurisdicción, posee un laboratorio provincial ó se procesan las muestras en un laboratorio de referencia regional ó nacional, adaptando y agregando lo que se considere necesario para llevar a cabo la detección precoz, la confirmación, tratamiento y seguimiento de los casos patológicos.

3.A Provisión desde la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia

3A.1. Provisión de insumos de: a) afiches; b) tarjetas; c) alimentos especiales; y d) reactivos

3A.1.1. Gestión de provisión de reactivos y materiales necesarios:

Solicitud de los insumos a través del Área de Maternidad e Infancia provincial a la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Área de Coordinación del Programa de Fortalecimiento, simultáneamente podrá enviar un correo electrónico con la solicitud a la Coordinación del Programa Nacional a fin de agilizar el pedido y la preparación del mismo y posterior envío al Departamento de Inmunizaciones provincial.

pesquisaneonatal@ucmisalud.gov.ar ,o bien meliceda@ucmisalud.gov.ar, o bien msotar@ucmisalud.gov.ar

- **Se establecerá la metodología para la solicitud de insumos y el envío de estadísticas de los insumos utilizados (vía mail cada tres meses).**

3A.1.2. Envío: El aviso del envío desde la DINAMI de los insumos se realizará a través del Área de Maternidad e Infancia provincial por vía nota, por fax y por correo electrónico.

3A.2. Recepción y almacenamiento de reactivos de diagnóstico:

La Dirección Nacional de Maternidad e Infancia envía los reactivos a través de un correo privado con cadena de frío, los mismos se envían a los Hospitales referentes de cada provincia o al Departamento de Inmunizaciones provincial según lo informado por cada laboratorio.

Se establece una logística para el envío desde ésta hasta el laboratorio de procesamiento provincial, fijando una metodología de comunicación y transporte que esta sujeto a la modalidad con que se contrate el operador logístico.

Se comunicará vía mail y/o fax la fecha probable de llegada de los reactivos a cada laboratorio.

Cada Laboratorio debe informar en un plazo de 48 hs la recepción de los mismos verificando la cantidad y vencimiento de los reactivos.

Cada responsable de laboratorio debe verificar y llevar un control de stock de reactivos, fecha de vencimiento y cadena de frío, ya sea que estén en una heladera o en una cámara. Son responsables de los insumos que se les transfieren para su utilización.

3A.2.1. Recepción y almacenamiento de tarjetas, afiches y volantes: La Dirección Nacional de Maternidad e Infancia envía todo el material gráfico al Área de Maternidad e Infancia de las

jurisdicciones, por lo que se debe establecer una Normatización de la recepción logística para el envío a los laboratorios de procesamiento y a las distintas maternidades y centros asistenciales de la provincia.

3A.2.2. Recepción y almacenamiento de alimentos especiales y medicamentos: Se establecerá una cantidad de latas de fórmula libre de Fenilalanina y de Soja, para la región o para la provincia, sobre la base de la frecuencia de las enfermedades a tratar, y se repondrán sobre la base del ingreso de los pacientes al Programa.

El área de Maternidad e Infancia Provincial supervisará que el Programa Provincial entregue los insumos en tiempo y forma.

3A.2.3. Gestión de control de insumos: se debe establecer las responsabilidades y actividades para tener un buen control de los insumos.

a- Registración.

b- Alerta de baja de stock.

c- Control de cadena de frío.

3B. Programa Provincial de Pesquisa Neonatal.

Se requiere que se establezcan las actividades, metodología y planillas según posea un laboratorio de procesamiento provincial ó envíe las muestras a un laboratorio de referencia regional/nacional a fin de tener un aseguramiento de calidad en el programa.

3B.1. Gestión de provisión de reactivos y materiales necesarios:

a) En el Programa: Coordinador provincial

b) En el Laboratorio de procesamiento.

1.1 Responsables de gestión

1.2 Solicitud.

1.3 Registros

1.4 Otros

3B.2. Provisión de insumos de reactivos, tarjetas, afiches, volantes y alimentos especiales:

3B.2.1. Recepción en la jurisdicción. Se solicita informar estado del envió, día y horario de recepción y condiciones de los mismos. Si se produjo algún inconveniente , deterioro o anormalidad informarlo a la brevedad.

3B.2.2. Envío al o a los efectores:

3B.2.3. Gestión de control de insumos: Informar el stock a la fecha de la solicitud y su respectivo vencimiento.

a- Registración.

b- Alerta de baja de stock.

c- Control de cadena de frío.

3B.3. Laboratorio de Procesamiento

3B.3.1 Informatización de los resultados.

3B.3.2 Aplicación del software.

3B.3.3 Confirmación diagnóstica: confirmar el diagnóstico por métodos cuantitativos.

3B.3.4 Control de calidad interno y externo de los procesos de cada una de las determinaciones analíticas en los laboratorios de procesamiento.

Si en la provincia o en la región no se realiza el análisis confirmatorio, consultar con la Coordinación o con el Hospital Garrahan.

Todos los Laboratorios de Procesamiento deberán contar con controles. Calidad internos y externos y cumplir con las Normas de Buenas Prácticas.

3B.4. Tratamiento

3B.4.1 Establecer un tratamiento integral que involucre a un equipo interdisciplinario.

3B.4.2 Dar contención familiar y apoyo psicológico y social.

3.C PROGRAMA PROVINCIAL DE PESQUISA NEONATAL CON LABORATORIO DE REFERENCIA*

* Este apartado está dirigid a las provincias de la Red patagónica cuyo laboratorio de procesamiento es el Laboratorio de Pesquisa Neonatal del Hospital de Pediatría “Juan P. Garrahan”.

Recibirá en las mismas condiciones que las ya descriptas todos los insumos, excepto los referidos a los reactivos e insumos de laboratorio que son enviados desde el Programa Nacional de Fortalecimiento de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas al laboratorio de la RED que procese las muestras de esa jurisdicción.

4. RED PROVINCIAL DE PESQUISA NEONATAL. (A desarrollar)

Actividades inherentes a los programas provinciales:

4.1 Coordinación permanente con el laboratorio de procesamiento y el equipo multidisciplinario que debe realizar el tratamiento y seguimiento de los pacientes en todos los niveles de atención.

4.2 Distribución de tarjetas a los laboratorios, maternidades, agentes sanitarios, centros asistenciales y otros miembros del equipo de salud.

4.3 Control del envío de las muestras: calidad, periodicidad.

- Normatizar la logística de distribución de tarjetas y recolección de muestras.
- Logística de distribución de afiches, volantes y otros materiales informativos.

4.4 Evaluación con indicadores de procesamiento y calidad.

4.5 Confirmación de diagnóstico: Cada Jurisdicción debe fijar los mecanismos de confirmación diagnostica para las distintas patologías.

Las Jurisdicciones que no puedan resolver las confirmaciones en su ámbito puedan enviar a confirmar a los laboratorios que figuran en el Anexo, previa consulta al laboratorio correspondiente.

4.6 Asegurar el tratamiento y el seguimiento de los casos patológicos.

4.7 Planificar, reorganizar y normatizar en forma conjunta con el laboratorio de referencia regional y nacional Según las variables jurisdiccionales, (Hospital Garrahan, Bs. As) las confirmaciones de muestras y derivación de pacientes como también los controles de tratamiento.

4.8 Normatizar la derivación a la atención médica especializada. Dentro de la provincia, la región o a una unidad asistencial de referencia nacional.

4.9 Flujograma de procesos. Establecer un flujograma con los procesos, actividades y responsables en cada Jurisdicción y en cada centro asistencial ligado a estas actividades.

5. REGISTROS

5A. Registro de actividades bioquímicas (para los laboratorios de procesamiento).

5A.1 Registro de recepción y entrega de tarjetas, de resultados, otros.

5A.2 Registro de procesos diarios, semanales, mensuales.

5A.3 Registro de actividades administrativas.

- Solicitud de insumos.
- Informes de los resultados y estadísticas a los Programa provincial y Programa Nacional.
- Otros.

5A.4 Mantenimiento técnico (a normatizar).

- **Mantenimiento preventivo:** debe por lo menos tener un control preventivo cada 6 meses y el mismo debe ser registrado y archivada la constancia de revisión.
- **Mantenimiento técnico correctivo:** por defectos o roturas. Debe ser registrado y archivado la constancia de la resolución del problema.

Se debe revisar y acondicionar todo el equipamiento del laboratorio incluido el agitador, pipetas automáticas, heladera, freezer y otros.

5B Registro de otras actividades

5B.1 Registro de actividades de capacitación, difusión y otras (a normatizar).

5B.2 Registro de actividades de investigación (a normatizar).

5B.3 Registro de validaciones y controles (a normatizar).

- De técnicas analíticas
- Controles internos y externos.(Ver Anexo)

5C Registro Nacional

Todas las jurisdicciones deberán registrar los casos positivos. Se informará la metodología que se utilizará para registrar los datos en el Registro Nacional.

OBLIGATORIO PARA EL SECTOR PÚBLICO: Informar al

Programa Nacional de Fortalecimiento
de la Detección Precoz de Enfermedades Congénitas

TODOS LOS DATOS ESTADISTICOS SOLICITADOS
EN FORMA TRIMESTRAL

Llenar las planillas que figuran en la sección Anexos, páginas 7 y 8.

DEBEN ENVIARSE a los 15 días de vencido el trimestre
(al **15 de abril, 15 de julio, 15 de octubre y 15 de enero)**

6 ELABORACIÓN DE ESTADÍSTICAS E INDICADORES DEL PROGRAMA

6.A Indicadores

Se listan una serie de parámetros a tener en cuenta para confeccionar estadísticas e indicadores de proceso, de gestión y de calidad.

- Nº de muestras pesquisadas (primera muestra por localidad y por mes).
- Nº de tarjetas no procesadas (rechazadas).
- Nº positivos por pesquisa.
- Nº positivos confirmados.
- Nº falsos negativos.
- Tasa de rellamado (recitaciones).
- Nº de muestras procesadas por patología.

Registrar por localidad, por mes y cuando corresponde por patología. Para corregir los indicadores se deben realizar las intervenciones que sean necesarias en la gestión del Programa.

6.1 Indicadores de Programa:

- Nº de nacimientos pesquisados (primera muestra) /(mes o año) tiempo
- Cobertura % (provincial/zonal) (nacimientos pesquisados/nacimientos públicos)
- Control consumo de tarjetas (tarjetas recepcionadas -tarjetas enviadas)
- Tasa de rellamados/patología
- Casos positivos por patología
- N° Confirmados/tiempo/patología
- Frecuencia acumulativa de cada patología/provincia o región

6.2 Indicadores de la Etapa Pre-analítica:

- Cantidad de datos incompletos/Cantidad de tarjetas recibidas
- Muestra insuficiente/Cantidad de tarjetas recibidas
- Muestra rechazada/Cantidad de tarjetas recibidas
- Edad a la toma de muestra (fecha extracción-fecha nacimiento)
- Dias de transito (fecha recepcion laboratorio-fecha extraccion)

6.3 Indicadores de la Etapa Analítica:

- Nº de muestras procesadas/mes/patología.
- Rellamado (registrando la causa de la recitación)
- Nº positivos confirmados / Nº de casos dudosos
- Casos de falsos positivos (positivos por pesquisa-confirmados)
- Falsos negativos (patológico que dio negativo por screening)
- Tasa de Uso de los reactivos: Cantidad de reactivo /cantidad de muestras

6.4 Indicadores de la Etapa Post-analítica:

- Tiempo de Informe de Resultado (fecha envío resultados-fecha de recepción laboratorio)
- Tiempo de concurrencia recitación (fecha 2da muestra-fecha recitación)

- Edad al diagnóstico (fecha confirmación-fecha extracción)
- Edad al Inicio del tratamiento (fecha inicio tratamiento-fecha nacimiento) /patología
- Seguimiento de pacientes (pacientes en tratamiento/ pacientes detectados.
- Cumplimiento de los controles médicos periódicos/patología
- Indicador sobre la efectividad del tratamiento a mediano plazo/patología

Los casos positivos se deben reportar trimestralmente al Programa Nacional

6.B Indicadores de Proceso y de Calidad:

Se han elaborado algunos indicadores fundamentales para el seguimiento y control de gestión del Programa Provincial.

Se han priorizado los indicadores que permiten evaluar los procesos pre analítico y analítico pero no se abarcan todos los aspectos, es una lista base de indicadores quedando para desarrollar algunos que permitan medir la atención y el seguimiento de los pacientes.

MINISTERIO de SALUD de la NACIÓN

Secretaría de Promoción y Programas Sanitarios
Subsecretaría de Salud Comunitaria
Dirección Nacional de Maternidad e Infancia

PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL

Laboratorio de Procesamiento, Provincia de ……..

- ***INDICADORES DE PROCESO***
- ***INDICADORES DE CALIDAD***

Efector ……

Gestión del Procedimiento y de calidad en Pesquisa Neonatal

Procesos Pre-analíticos y Procesos Analíticos

	Estándares/Optimo	***Encontrados***
Toma de muestra		
o *Calidad del llenado de la tarjeta :cantidad de datos tomados incluidos los datos de afiliacion y domicilio……/25 datos*		
o *Recitación del paciente por patología /determinaciones.*		
o *Indicador de cobertura: población estimada –partos/muestras recibidas*		
Envío de la muestra al laboratorio provincial de Pesquisa Neonatal		
o *Calidad del llenado de las gotas:cantidad de muestras rechazadas / nº de tarjetas/efector*		
o *Tiempo que transcurre entre el día del nacimiento y la toma de muestra .*		
o *Tiempo que transcurre entre la toma de muestra y la llegada al laboratorio*		
o *Cantidad de Muestras satisfactoria /por efector*		
o *Cantidad de Muestras parcialmente satisfactoria/por efector*		
o *Cantidad de Muestras insatisfactoria /por efector*		
Post analiticos.Entrega de resultados		
o *Tiempo que transcurre entre la llegada al laboratorio y la entrega del resultado al efector y al paciente.*		
o *Tiempo que trascurre entre el diagnostico dudoso/y recitación del paciente.*		
o *Tiempo que transcurre entre recitación y comienzo de tratamiento.*		
Analiticos. Procesamiento de la muestra		
o *Analítica del laboratorio cantidad de determinaciones /mes/personal por cada patología.*		
o *Nº de intervenciones del médico especialista /bioquímico punto de corte)*		
Sensibilización y capacitación del personal de salud para la toma de muestra		
o *Cantidad de charlas de difusión y practicas /efector*		
o *Cantidad de personal/cantidad de muestras*		
Información a la población		
o *Cantidad de charlas de difusión /efector*		
o *Cantidad de personal que participa /cantidad de personas entrevistadas.*		
Causa de repeticion o no realizacion de analitica (rellenado/recitacion).		
o *Mala Muestra (incluye contaminada)*		
o *Escasa Muestra*		
o *Repetición por resultado dudoso*		

7. PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE LA MUESTRA

7.1 Procesos Pre-analíticos y Analíticos

El centro asistencial deberá designar un responsable para:

- Verificar que se efectúe la toma de muestra en todos los recién nacidos
- Verificar la calidad de las muestras obtenidas y solicitar la inmediata obtención de una nueva muestra cuando la calidad de la muestra inicial no fuera adecuada para su análisis.
- Llevar el registro de todas las muestras obtenidas.
- Envío de las mismas al Laboratorio de Pesquisa Neonatal.
- Llevar registro de cada envío realizado.
- Controlar la devolución por parte del Laboratorio de Pesquisa de todos los resultados.

Se tomará la muestra mediante punción del talón a todo niño recién nacido vivo, entre las 48 horas y el 5º día de vida.

En casos especiales, tales como la necesidad de efectuar el alta del paciente, aunque no es recomendable, se podrá contemplar el límite inferior de 36 horas.

No obstante haberse establecido como momento ideal de extracción el período 48hs - 5º día de vida, *no existe límite superior de edad* para la exclusión del procedimiento de pesquisa neonatal. Por esta razón, si por cualquier motivo la muestra no fue oportunamente obtenida, ésta deberá ser tomada, aun superado el 5º día de vida, ya que su valor diagnóstico está conservado y el niño, aún con un eventual diagnóstico demorado, se verá beneficiado con la pesquisa neonatal.

Si el alta se da con anticipación a ese lapso, con excepción de lo dispuesto en el Dec. 508/96 Art.4º: Cuando se trate de recién nacidos cuyo nacimiento no haya tenido lugar en servicios perinatales ni recibido asistencia en ellos, los médicos obstetras o neonatólogos, parteras y profesionales especializados que lo atiendan tomarán una muestra de sangre del recién nacido y la enviarán a un laboratorio de rastreo, la muestra se tomará antes de abandonar el servicio asistencial, sin tener en cuenta la edad o historia alimentaria. Cuando se trate de recién nacidos admitidos en servicios perinatales después de su nacimiento, la muestra de sangre se tomará, de ser posible, entre el segundo (2º) y quinto (5º) día de vida o bien dentro de las cuarenta y ocho (48) horas de su admisión, debiendo ser siempre tomada antes de que sea dado de alta.

Se debe hacer constar fehacientemente, en la tarjeta, las horas de vida del recién nacido.

IMPORTANTE: LLENAR EN FORMA COMPLETA
TODOS LOS DATOS SOLICITADOS EN LA TARJETA

7.2 Preparación y condiciones del Recién Nacido:

En aquellos casos de pacientes que deban ser trasladados a otro centro, la muestra debe tomarse en el Centro Asistencial donde nació, independientemente de la edad postnatal. Asimismo una segunda muestra deberá obtenerse en el Centro al que el niño haya sido derivado, a efectos de asegurar que el niño tenga al menos una muestra efectivamente tomada.

Transfundido o con indicación de plasmaféresis o transfusión sanguínea (en revisión)

En caso que el niño deba ser sometido a una plasmaféresis o transfusión sanguínea, se tomará la muestra para la pesquisa antes de realizarse este procedimiento.

Si ya ha sido sometido a plasmaféresis o transfusión sanguínea, se sugiere tomar una segunda muestra después del 7º día de haber sido realizado este procedimiento, anotando en cada caso la fecha de la transfusión y de la toma de la muestra. CONSULTE SIEMPRE CON EL NEONATALOGO A CARGO DEL RN.

En caso que el niño deba ser sometido a una plasmaféresis o transfusión sanguínea, se tomará la muestra para la pesquisa antes de realizarse este procedimiento.

Prematuro: (en revisión)

a) Edad gestacional (en revisión)

En el caso de los niños prematuros con edad gestacional inferior a las 35 semanas, se tomará la muestra correspondiente, se repetirá la extracción a la semana, y luego a los 15 días ó cuando haya alcanzado las 37 semanas. Siempre tomar una muestra ANTES DEL ALTA. **CONSULTE SIEMPRE CON EL NEONATALOGO A CARGO DEL RN**.

En la tarjeta de recolección se deberá hacer constar su condición de prematuro, así como su peso y edad gestacional actual.

b) Peso al nacer (en revisión)

En el caso de los niños de bajo peso (inferior a los 1500 gr.) se tomará la muestra correspondiente y luego cada 15 días hasta que hayan alcanzado los 2000 gr. de peso.

Alimentación

Para la determinación de Fenilcetonuria y Galactosemia, el niño debe estar recibiendo alimentación láctea (materna o artificial), durante por lo menos 24 horas al momento del examen. Si el recién nacido está siendo alimentado con fórmulas especiales (enteral y/o parenteral), es necesario dejar constancia de ello por escrito, en la tarjeta recolectora.

NO SE DEBE ESPERAR AL MOMENTO DEL ALTA PARA TOMAR LA MUESTRA.

Recién nacidos gemelos:

A estos niños se debe hacer una segunda muestra a los15 días de la primera muestra aunque hayan dado resultados normales ya que puede enmascararse un caso positivo por el intercambio de sangre de los niños.

Recién nacidos internados (en revisión)

Aquellos niños que requieran internación o tratamientos perinatales deben ser pesquisados de todas maneras, independientemente de la gravedad de la patología de base, siempre cumpliendo con las condiciones expuestas más arriba (consultar con el neonatólogo a cargo del recién nacido).

Recién nacidos de otros centros asistenciales:

Cuando se trate de de recién nacidos cuyo nacimiento no haya ocurrido en servicios perinatales ni recibido asistencia en ellos, los médicos obstetras o neonatólogos, parteras y profesionales especializados que lo atiendan tomarán una muestra de sangre del recién nacido y la enviarán a un la-

boratorio de procesamiento de Pesquisa Neonatal dentro de los cinco (5) días de efectuada la extracción.

La presencia de tratamiento con antibióticos NO desaconseja la toma de la muestra. La muestra debe ser tomada normalmente.

LA MUESTRA DEBE SER TOMADA NORMALMENTE.
NUNCA ESPERAR A TERMINAR EL TRATAMIENTO

Se debe aclarar en las observaciones de la tarjeta si el niño está recibiendo Cotrimoxazol (familia de las sulfonamidas) o Procaína / Benzilpenicilina, puesto que dichas sustancias interfieren con la determinación de la actividad de biotinidasa.

NINGÚN RECIÉN NACIDO DEBE ABANDONAR EL CENTRO ASISTENCIAL SIN QUE LE HAYA SIDO TOMADA LA MUESTRA

IMPORTANTE:

CALIDAD DE LA MUESTRA

Se debe evaluar en el lugar de la toma de la muestra.

Cuando su calidad no fuera adecuada, se debe tomar una nueva muestra antes de enviarla al laboratorio para su análisis.

No se debe enviar una muestra en mal estado o mal tomada, esperando que el laboratorio requiera la segunda muestra.

Es una pérdida de tiempo innecesaria que es muy valioso para el diagnóstico temprano.

7.3 Técnica de toma de la muestra

7.3.a Registro de datos

Antes de la toma de la muestra, se deberá llenar la tarjeta recolectora con los datos de la madre y del recién nacido, asegurándose la veracidad de la información, especialmente en la dirección, teléfono, fecha de nacimiento del recién nacido y día de toma de muestra, el peso al nacer, la edad gestacional, el tratamiento con antibiótico. Son importantes para evaluar el resultado obtenido al realizar la detección de las enfermedades que incluye este Programa.

Se deberá aclarar a la madre que dicha información se requiere con el único y exclusivo fin de localizar y dar tratamiento a su bebé en caso de verificarse una patología.

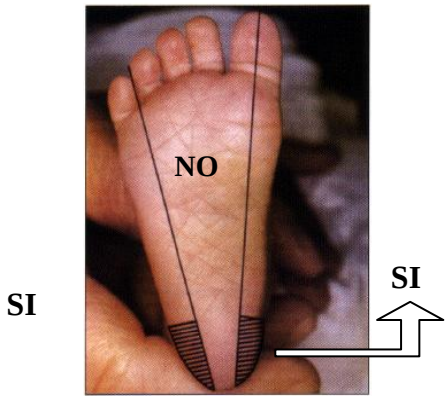
- Se deberá evitar manipular la porción absorbente de la tarjeta recolectora, a fin de no contaminarla o alterarla. La tarjeta se debe tomar por la porción donde está el formulario.
- Completar todos los datos de la tarjeta.
- En caso que el personal que extrae la muestra visualiza la tarjeta incompleta, solicitar al medico los datos.

7.3.b Técnica

Confirmar la identidad del infante y proceder al llenado completo del formulario impreso en la tarjeta de recolección sanguínea, con letra clara y legible.

Previo al proceso de extracción sanguínea se procederá al lavado de manos. Se deberán usar guantes (sin polvo), los que se deben cambiar y descartar entre infante e infante.

LA TOMA DE MUESTRA SE REALIZARÁ POR PUNCIÓN DEL TALÓN DEL RECIÉN NACIDO, EN LA ZONA PLANTAR EXTERNA POSTERIOR.



La punción **NUNCA** se debe realizar en el **área central del talón** por los posibles **riesgos de lesionar nervios, tendones y cartílago** presentes en dicha zona.

Es recomendable entibiar el sitio de la punción con agua tibia (a fin de no quemar la piel), o bien masajeando el talón. Esto ayuda a la vasodilatación de la zona, facilitando la salida de la sangre. Al colocar la pierna del niño a un nivel más bajo que el corazón, se aumenta la presión venosa, lo que ayuda a obtener una mejor gota de sangre.

Limpiar la zona de punción con alcohol. El exceso de alcohol se debe secar con una gasa estéril o secar al aire, ya que este líquido hemolisa y diluye la sangre, afectando el resultado final.

Realizar la punción utilizando una **lanceta estéril**, descartable, con una punta de 2 mm de profundidad.

La primera gota de sangre no debe ser aplicada al papel de filtro y debe ser limpiada con gasa estéril. Posteriormente, se debe dejar formar en el talón una gota abundante, la que debe ser recogida directamente del talón a la tarjeta, colocando **una única gota de sangre por círculo**.

Se debe evitar el apilamiento o aplicación de sucesivas gotas en un mismo punto, ya que esta práctica puede producir muestras no uniformes o sobreimpregnadas que alteran el dosaje.

Llenar completamente cada círculo con una gota en cada uno, **verificando que la sangre sea visible al reverso de la tarjeta.**

Para ayudar a la formación de la gota de sangre en el talón del bebé, el extraccionista podrá aplicar una presión suave e intermitente con el pulgar. Este procedimiento no debe ser muy intenso a fin de no contaminar (por hemólisis) o diluir la muestra con líquidos tisulares.

Evite presionar el talón contra la tarjeta, ya que altera la absorción de la sangre.

Una vez recolectada la muestra de sangre, elevar el talón del recién nacido por sobre el cuerpo y presionar la zona de punción con una gasa limpia, hasta que deje de sangrar. Colocar una cinta adhesiva, si es necesario.

La toma de muestra de sangre venosa obtenida del **dorso de la mano** del recién nacido, **no es una práctica recomendada**. Sin embargo, es aceptable cuando al Recién Nacido se le debe tomar otro examen de sangre, (en ese caso usar una aguja 25/G), **si cumple con la edad** (horas de vida 48 hs - 5 días).

Elementos para la toma de la muestra:

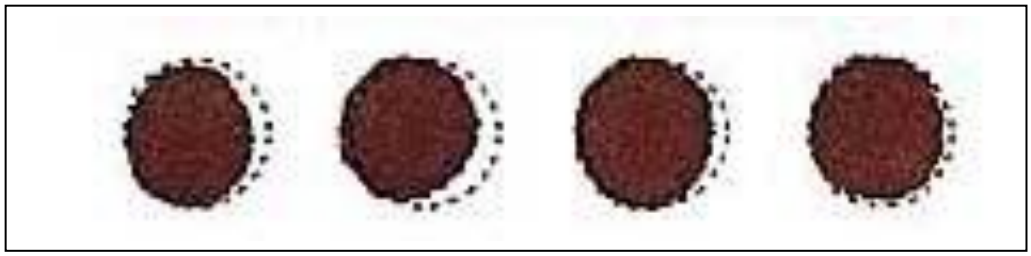
- Tarjeta.
- Lanceta.
- Algodón con alcohol.
- Paño suave
- Guantes.
- Cinta adhesiva

7.4 Calidad de la muestra

TIPOS DE MUESTRA

Muestra satisfactoria

Se debe asegurar que cada círculo de la tarjeta quede completamente cubierto con una cantidad uniforme de sangre a fin de que la calidad y confianza de los ensayos no se vea comprometida por problemas en la muestra.



Muestras no satisfactorias

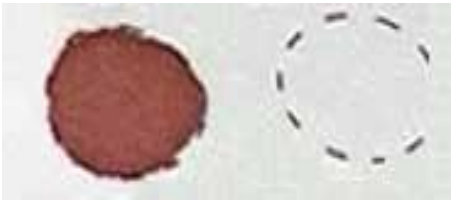
Problemas comunes en la obtención de muestras adecuadas:

Los problemas más frecuentes que exigen la toma de una nueva muestra son los siguientes:

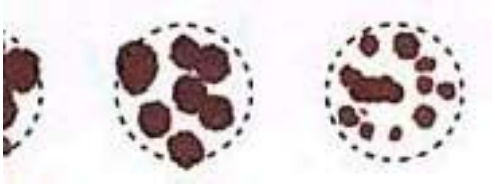
a) Volumen insuficiente de sangre:

Ocurre cuando hay una cantidad insuficiente de sangre, por lo que no hay material suficiente para realizar todas las pruebas necesarias.

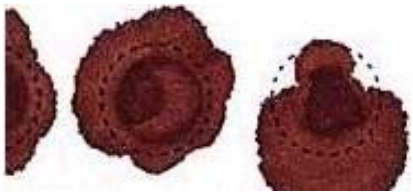
En el caso de la figura, sólo un círculo fue completado con sangre.



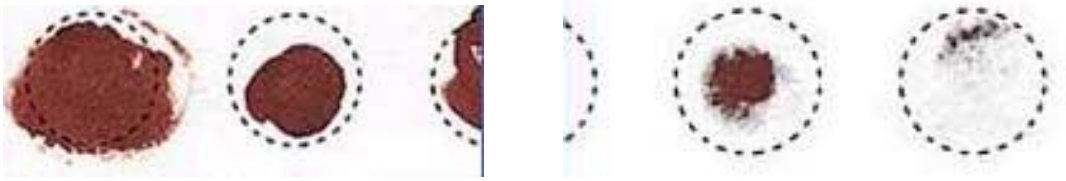
b) Falta de sangre: La sangre se deposita sobre el papel en forma de pequeños puntos. Este tipo de muestras se obtienen cuando el extraccionista no es experimentado, o cuando, por temor, la punción del talón no fue lo suficientemente profunda, por lo que no fluirá una cantidad suficiente de sangre; o cuando se intentó colectar la sangre muy rápidamente, no permitiéndose entonces la obtención de gotas de sangre de volumen adecuado.



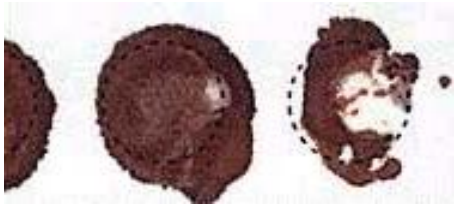
c) Apilamiento o coagulación de sangre: La muestra aparenta tener coágulos o capas sucesivas. **Se** observan áreas oscuras y falta de uniformidad dentro de los círculos. Esto indica que el operador ha depositado una gota sobre otra (parcialmente seca).



d) Saturación incompleta de sangre: En este caso una cara de la tarjeta parece aceptable, pero el lado opuesto muestra que la saturación del papel no ha sido adecuada. El papel no ha sido impregnado completamente de sangre, pudiendo llevar a errores en los resultados de laboratorio. Es necesaria la toma de una segunda muestra.



e) Contaminación: La contaminación de la muestra puede ocurrir durante su obtención, almacenamiento o transporte al laboratorio. La exposición de la muestra con potenciales agentes interferentes tales como agua, alcohol, soluciones jabonosas, o cualquier líquido, etc. puede inutilizar una muestra para su análisis.

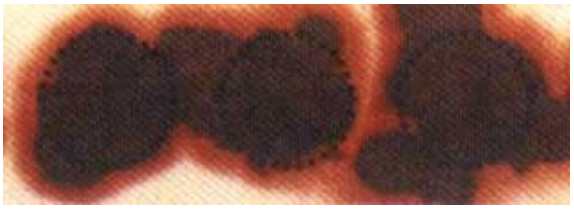


f) Condiciones inapropiadas de secado: El frío excesivo separa las células rojas del suero, mientras que el calor excesivo y la exposición directa a la luz solar puede "cocinar" la muestra. Todas las muestras deben secarse en posición horizontal a temperaturas no superiores a 30º C, por un mínimo de 4 horas.

g) Separación: Cuando una muestra que no ha secado completamente es puesta prematuramente en un sobre para su envío al laboratorio, no culmina su secado y ocurre una separación de los glóbulos rojos del suero. En la figura se observa claramente, en la periferia de los círculos, la separación de los glóbulos rojos del suero.

Otra posibilidad, es que la muestra **aparente estar diluida, desteñida o contaminada**.

Esto ocurre cuando no se secó el alcohol del área antes de efectuar la punción cutánea, o cuando se apretó excesivamente el área de punción, diluyendo la muestra, diluyendo la muestra con líquidos tisulares. Aquellas muestras con evidencias de separación deben ser repetidas.

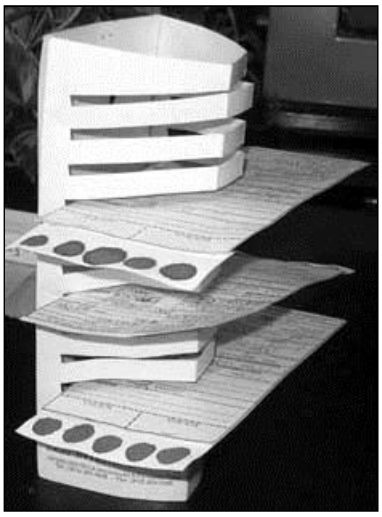


h) Muestra húmeda: Ocurre cuando se envió la muestra por correo antes de dejarla secar. Una muestra de estas características debe ser repetida, debido a que en dichas condiciones de humedad se producen fenómenos degradativos que invalidan su valor analítico.

i) Muestra sobresaturada: Ocurre cuando un exceso de sangre fue aplicado sobre el papel, probablemente con una jeringa.

j) Muestra desgastada o rayada: Suele ocurrir cuando la sangre fue aplicada desde un tubo capilar, erosionando la superficie del papel y alterando el material analítico.

7.5. Precauciones a tomar con la tarjeta y el papel filtro



Se deberá dejar secar cada tarjeta colocándola en posición horizontal (para que la gota de sangre se distribuya de manera uniforme), y dejándola reposar a temperatura ambiente, al menos por 4 horas, lejos de la luz directa del sol.

Mientras transcurre el secado de las tarjetas, éstas no deben ser apiladas, evitando que una tarjeta toque la otra a fin de prevenir la contaminación cruzada.

Existen gradillas de cartulina ranuradas, conformadas de modo que pueden acomodar las tarjetas durante su secado (ver figura), siendo conveniente utilizar las mismas o elementos semejantes que permitan el correcto secado y NUNCA se deben secar las tarjetas por medios artificiales (hornos microondas, estufas y otros).

Una vez secas (NUNCA ANTES), colocarlas ordenadamente dentro de una caja destinada a este propósito y almacenar en lugar limpio, alejadas de soluciones antisépticas u otro material que pudiera contaminar o humedecer las tarjetas.

Es conveniente apilarlas rotadas 180º alternadamente entre sí, de modo que la zona de las gotas de sangre no tome contacto directo con la zona correspondiente en la tarjeta inmediatamente superior e inferior.

No se requiere que las tarjetas sean almacenadas en heladera siempre y cuando sean enviadas al laboratorio dentro de los dos días que fueron tomadas siempre y cuando se queden en un lugar seco y fresco sin exposición al calor o la luz solar. Colocarlas en el sobre en que se enviaran.

Si por cualquier motivo se demora el envío, proteger con un plástico herméticamente cerrado y guardar en la heladera hasta el envío. Evitar que se afecte la calidad de la muestra.

7.6. Registro y transporte

Antes de enviar las muestras de sangre, estas **deberán ser registradas** en un libro destinado a tal efecto, ensobrada y enviada al laboratorio de proceso a la brevedad posible, mediante correo, sistema de mensajería, ambulancia, etc. Idealmente, los envíos se deberían realizar en forma diaria, aunque es aceptable la organización de un sistema con no menos de 2 a 3 envíos semanales (tener en cuenta la edad del paciente al momento en que recibirá los resultados).

Si, por cualquier motivo, se demora el envió se debe proteger con un plástico herméticamente cerrado y guardar en la heladera hasta el envió. Evitar que se afecte la calidad de la muestra.

Durante su almacenamiento y/o transporte, se debe evitar que las muestras de sangre sean expuestas a altas temperaturas, humedad y a la luz solar directa, por ser estas condiciones potencialmente responsables del deterioro de los componentes a analizar.

7.7. Informe de resultados

Entrega de resultados

Los **Servicios Asistenciales** podrán proceder de la siguiente forma:

- El Servicio Asistencial deberá llevar un registro de todas las muestras tomadas y el resultado enviado por el laboratorio de procesamiento.
- En los casos de **resultados dudosos o posibles**, los laboratorios de procesamiento comunicarán INMEDIATAMENTE y fehacientemente a los padres, tutores o encargados de los menores y a la Institución o al profesional remitente, la obligación de realizar el o los análisis de confirmación diagnóstica y otorgarán el informe correspondiente.

Para la **entrega de los resultados** no dudosos o patológicos, cada provincia instrumentará en forma eficiente una metodología de manera que asegure que cada madre tenga el resultado de las determinaciones, el pediatra conozca el resultado y lo asiente en la historia clínica.

En la libreta del Recién Nacido deberá figurar la toma de la muestra y el resultado.

El laboratorio de procesamiento debe considerar como opciones importantes enviar los resultados a los centros asistenciales por vía postal/ fax y por correo electrónico, incorporando en el apartado **Logística** del Manual provincial, la metodología a emplear.

Recitación

Cada provincia deberá establecer los mecanismos que se implementaran para la comunicación fehaciente a fin de que se ubique al niño y **se concrete la toma de la muestra** para el análisis de confirmación y sea atendido por un especialista. El referente del Programa en el hospital o en la localidad donde vive el recién nacido debe buscarlo rápidamente y supervisar que se tome una nueva muestra y se envíe al laboratorio de procesamiento. (Ver sección Anexos, pág. 39.)

- En los casos de muestra inadecuada o dudosa, el laboratorio de procesamiento solicitará una nueva muestra dentro del plazo de las 24 horas de haberse conocido el resultado del primer análisis al Centro Asistencial de donde procede la muestra (normatizar quien será el responsable local de realizar la gestión de recitar al Recién Nacido).
- El Servicio Asistencial registrará en la **Historia Clínica** del paciente el análisis dudoso o positivo y su confirmación diagnóstica.

Frecuencia de entregas de resultados.

El laboratorio de procesamiento provincial es el que realiza la 1º muestra de rastreo en el recién nacido y deberá realizar las determinaciones con la frecuencia semanal que sea óptima e informar los resultados en tiempo oportuno. Los resultados deberán entregarse dentro de los 5 (cinco) días de recibida la muestra.

El *laboratorio de procesamiento registrará los resultados obtenidos y* comunicará los posibles positivos al servicio asistencial de origen de la muestra y al médico tratante dentro de los 5 días de recibida la muestra, en forma fehaciente y confidencial y si fuere necesario a los padres.

El Centro Asistencial debe comunicar al **Programa Provincial los casos que no contesten a la citación** en casos dudosos o patológicos, a fin de instrumentar su captación para seguir con el proceso de confirmación y tratamiento en caso de ser necesario.

Archivo de muestras en el Laboratorio de Procesamiento (en revisión)

Los laboratorios deberán mantener archivadas las muestras durante por lo menos 10 años en *frezeer* o cámara a -20 ºC se debe identificar el envase (caja) que contienen las muestras indicando: periodo que abarca del DD/MM/AA al DD/MM/AA, Efectores, zona geográfica, otros. En caso de no contar con frezeer, mientras tanto se pueda implementar esta metodología guardar adecuadamente en heladera o cámara entre 2-8 °C.

Rotular con caracteres remarcados que debe conservarse refrigerada la porción de la tarjeta de papel de filtro.

El envase debe estar bien cerrado en forma inviolable. El contenido debe estar referenciado a un número de la planilla de registro correspondiente que se archivará en lugar seguro.

COMUNICACIÓN Y TRABAJO CONJUNTO CON LOS EQUIPOS DE SALUD

Lic. Maria del Carmen Mosteiro

Se sabe con certeza que el impacto de las enfermedades metabólicas congénitas puede ser muy grave y que para prevenir sus secuelas resulta decisiva la detección temprana mediante la Pesquisa Neonatal sistemática.

Sin embargo, estos dos hechos, por lo general ajenos al saber común de la gente "de la calle", tampoco encuentran en todos los casos un reflejo proporcional a su importancia, en las preocupaciones y actividades del personal de salud vinculado a los bebés y a sus familias.

¿Qué es lo que pasa? ¿Por qué "las cosas no funcionan" si existe, inclusive, una Ley Nacional que así lo manda? ¿Cómo pasar de "no saber" a "saber", de "saber" a "tomar conciencia", de "tomar conciencia" a "comprometerse", de "comprometerse" a "perseverar"?

La Pesquisa Neonatal es una iniciativa en la que concurre una gran cantidad de factores e influencias. Y, por lo mismo, requiere del establecimiento de múltiples acuerdos de confianza y compromiso por parte de todos y cada uno de los actores que intervienen.

Aunque es necesario transmitirles de manera clara y completa una cantidad de información (clínica, estadística, técnica, legal, estratégica, etc.), sin duda eso resultará insuficiente para lograr una efectiva acción cooperativa entre todos. Suponer lo contrario (y esperar, por ejemplo, que la buena difusión de este "Manual de Procedimiento" ponga por sí misma el Programa en marcha) nos expondrá casi seguramente a dificultades y frustraciones que todos queremos evitar.

Por otra parte, buscar alternativas a este "exceso de confianza en la información" también es una parte –no menor– de las actividades de Comunicación que tendremos que aprender a realizar en el marco de cada Programa de Pesquisa Neonatal.

No podemos imaginar aquí la *comunicación* como una transmisión unidireccional de instrucciones (por "perfecta" que parezca), sino más bien como **una conversación** (que, dicho sea de paso, significa "dar vueltas junto con alguien",…¿Vueltas a qué, vueltas por dónde? Vueltas de "ir y venir juntos" alrededor de este asunto que vamos a sacar adelante entre todos …o no sale).

Para esto no hay "manual" porque no hay una jurisdicción que sea igual a otra. Sin embargo, sí es posible estar atentos a algunas cuestiones importantes.

El contexto de la organización para la tarea

En primer lugar, habrá que tener en cuenta que los actores que pretendemos movilizar no tienen una existencia "abstracta": no son "un científico en su laboratorio", "un médico", "una enfermera". Otro tanto ocurre con los "espacios" (ya sea físicos o "institucionales") en que cada uno se desenvuelve: no es "un consultorio", "un hospital", "la ventanilla de atención al público". (Cada uno, al pensar en su lugar de pertenencia para darle contenido a estas palabras, apreciará la distancia que hay entre la definición –casi "escolar"– y la vida real.)

Y eso no es así porque los personajes reales que conocemos sean algo así como "versiones imperfectas" de los modelos ideales que tenemos en mente, sino porque tienen una historia y se mueven en un escenario que también la tiene, y eso afecta lo que llamamos su "contexto de escucha", un trasfondo de experiencias y conocimientos, compartidos o no, desde el cual y a través del cual "interpretan" lo que tratamos de decirles.

Ese trasfondo incluye cuestiones tan diversas como lo que se interpreta como la autoridad y la "línea de mando" dentro de la estructura; si queda claro para todos que se ha tomado, en el más alto nivel, la "decisión política" de optimizar el Programa; si quien procura llevarlo adelante habilitado y públicamente legitimado para hacerlo; si existen dentro de la estructura tensiones de cualquier tipo o manifiestas fracturas en los vínculos entre personas o grupos de trabajo; por dónde pasan las líneas de circulación de información, etc.

También, en el caso de los programas "nuevos", si hubo en el pasado otras iniciativas similares (cuáles fueron su desarrollo y resultados, cuál la suerte de sus protagonistas); o bien, cuando el Programa de Pesquisa Neonatal tiene ya varios años de funcionamiento, cómo han sido su historia y resultados. (Por supuesto –y eso es de desear– todos y cada uno de estos aspectos pueden tener un signo positivo y "jugar a favor".)

Pretender optimizar el funcionamiento de una actividad compleja como la Pesquisa Neonatal sin habernos planteado o sin tener en cuenta muy atentamente este "mapa" del contexto en que seremos escuchados, puede ser tan riesgoso como entrar a oscuras en una habitación llena de muebles, confiando solamente en la buena intención de no tropezar con nada…

Puesto que este "mapa" forma parte de las condiciones de posibilidad de la implementación del programa, también deberá formar parte de las "conversaciones" que mantendremos con cada uno de los actores involucrados, ya que no nos proponemos sacar adelante "un" programa de pesquisa, en "una" jurisdicción "equis", sino *este* programa, en *este* lugar.

Compromisos para la acción

Sólo luego de haber explorado –o re-explorado– el contexto (ya que, por definición, es siempre cambiante), podremos orientar nuestras conversaciones y nuestros acuerdos hacia el establecimiento de *compromisos para la acción*.

Una conversación que conduce a un compromiso tendrá la forma de *un pedido* con *condiciones y plazos específicos de satisfacción*. En otras palabras, cada persona debe tener claro qué se espera de ella y en qué término (es decir, su propio *rol*) para que el programa pueda alcanzar su objetivo. Y debe conocer también el papel que desempeñan sus compañeros y "socios" dentro de la organización, para poder cooperar eficazmente con ellos.

El pedido, a su vez, estará muy probablemente acompañado de *una promesa o una oferta* de parte del responsable o "garante" en último término del sistema, para que el cumplimiento del pedido sea posible o tenga sentido. Por ejemplo: "Ud. tendrá a su disposición tales elementos para cumplir su tarea", o "el producto de su trabajo será procesado y devuelto por *Tal,* dentro de un plazo de…"

Es importante tener presente que toda *afirmación* involucrada en el pedido deberá *ser –o poder ser– debidamente justificada* ante quien debe realizar una acción determinada, a fin de que conozca las consecuencias específicas de su cumplimiento o su omisión.

No hay que olvidar, además, que las conductas asumidas luego de estos compromisos producirán invariablemente *uno de dos* efectos posibles: confirmarán lo enunciado… o le quitarán credibilidad a lo dicho y a quien lo dijo. Por ejemplo: si una persona es designada como responsable, coordinador o contacto respecto de una determinada tarea, se esperará y requerirá que cumpla ese pedido o ejerza esa responsabilidad, sin suplirla o recurrir a otras vías, a menos que esté en riesgo inminente y cierto el resultado del proceso, en cuyo caso corresponderá revisar también el acierto de su designación.

Por último, conviene tener presente que tanto el Programa en sí, como la red de personas involucradas en su implementación, están en un permanente proceso de cambio que exige adaptaciones igualmente constantes. Una vez más, eso hace necesario conversar, "darle vueltas al tema todos juntos", para ver entre todos cómo siguen las cosas y si se puede mejorar. Consecuentemente, *reuniones periódicas de todo el grupo* (con una periodicidad tal que no resulten una carga), sobre *una agenda de temas propuestos por sus miembros* a partir de los logros y problemas cotidianos, resultarán una ayuda invalorable.

Una red muy amplia y tareas específicas

Los responsables de la toma de la muestra, del envío al Laboratorio, de su procesamiento o de la devolución de resultados desempeñan papeles sumamente específicos. En lo que hace a los procedimientos técnicos, están claramente establecidos y no admiten variantes. (Se puede consultar al respecto, entre los Anexos, el facsímil del pequeño afiche con el "Instructivo para el personal de salud sobre toma y manipulación de las muestras".)

Las jurisdicciones que estén iniciando la implementación del Programa avanzarán gradualmente en esta capacitación técnica (que deberá ser permanente), nunca sin haber establecido antes los acuerdos de cooperación entre sus protagonistas y siguiendo un cronograma de trabajo que contemple, fundamentalmente, las características de los efectores, el personal a capacitar y las áreas geográficas, además de los indicadores de proceso y calidad de los efectores ya incorporados al sistema.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que la red orientada a la implementación de la Pesquisa Neonatal se extiende mucho más allá de los consultorios, los servicios hospitalarios y los laboratorios: abarca a todos aquellos que están en contacto con las futuras madres y las familias; no importa si se trata de la enfermera o de un empleado administrativo del Centro de Salud: si sabe de qué se trata, si sabe para qué sirve, encontrará la oportunidad para recordarle a la mamá, sin atemorizarla, que exija el análisis, retire el resultado y lo vea con el profesional que controla al bebé.◆

COMUNICACIÓN DIRIGIDA A LA COMUNIDAD Y A LA FAMILIA

Lic. Maria del Carmen Mosteiro

Las acciones de comunicación dirigidas a la comunidad habrán sido *completamente exitosas* cuando la familia conozca (sea capaz de exigir y se sienta obligada a realizar) el análisis y su finalidad antes del parto.

Para lograr este objetivo se puede recurrir a **un afiche** (de posible exhibición en salas de espera de Centros de Salud y Hospitales, jardines de infantes, guarderías y escuelas; y también en… farmacias, peluquerías y negocios de venta de ropa para embarazadas y bebés).

Asimismo es posible imprimir con los mismos mensajes **un volante** que recibirá la embarazada durante su control prenatal.

Inclusive, lo más esencial del mensaje "cabe" en un corto *spot* de radio (30") que ninguna emisora de FM local se negará a emitir…

¿Qué es lo que *no necesitan* saber?

A la comunidad no le sirve de nada saber:

- El nombre de "nuestro" programa o "nuestra" actividad (ya sea *"Pesquisa Neonatal"* o *"Programa de Pesquisa Neonatal",* o *"Screening"* –aunque la palabra inglesa tiene traducción–). Estos nombres pueden aparecer al pie de un afiche, en la contratapa de un folleto, en la placa o la locución de cierre de un *spot* de TV o radio. Pero son palabras totalmente incapaces de llamar la atención o de "significar" algo para nuestros destinatarios, aun si les dedicamos un espacio importante. Todo lo contrario: pueden decirle al espectador: *"No siga leyendo: esto es para los médicos"*…
- Las causas de estas enfermedades, su porcentaje de incidencia, sus síntomas, su tratamiento. No queremos formar especialistas sino –apenas– informar sin asustar, asegurando tanto la realización del análisis como el seguimiento de todos los niños. Toda información sobrante agregará "ruido" y temor. Y el miedo hace precisamente lo contrario de lo que se pretende: inhibe la acción.

Si ningún mensaje llegó a tiempo

Si ninguna acción de comunicación previa llegó a tiempo y la familia ignora por completo todo lo relativo al análisis de Pesquisa Neonatal, es importante que el Neonatólogo o una Enfermera informen a la madre acerca de lo que se le hará al bebé, *antes de realizarlo* (ya que, aun si la punción no se hace en su presencia, recibirá al niño con un apósito en el talón y puede alarmarse).

La conversación con la madre respecto del análisis de Pesquisa debe incluir, como mínimo, la siguiente información:

- Que se le hará al bebé un análisis que se les hace SIEMPRE A TODOS LOS RECIÉN NACIDOS (y NO porque se sospechen problemas en *este* niño en particular). Esto es *muy importante para no causar una alarma innecesaria*.

- ATENCIÓN: en este punto hablaremos siempre en tercera persona plural (por ejemplo: "Algunos chicos pueden tener un problema", y NUNCA: "*El nene podría tener un problemita…*", ¡Aunque usemos un diminutivo!) porque no estamos hablando de ese niño en particular y eso es muy importante para no crear alarma

Estos mensajes generales, destinados a todos, responden a este esquema:

- **Algunos niños nacen con problemas en el metabolismo –que es la manera que tiene el cuerpo de asimilar lo que comen.**
- **Si descubrimos a tiempo a estos niños, se los puede tratar.**
- **Si los chicos que nacen con esos problemas no reciben tratamiento, pueden tener complicaciones serias.**
- **Por eso SABER es la única herramienta para evitar males mayores y se le hace este análisis a todos los niños.**

- Para hacer este análisis se toman unas gotas de sangre del talón. "A veces basta con una vez. Pero puede ser necesario repetir la prueba más veces". *Esta advertencia es importante, porque en caso de tener que reconfirmar pruebas dudosas, se evita la alarma anticipada de los padres ante una sospecha que todavía no está confirmada.*
- Que este análisis, por Ley Nacional ES GRATUITO.
- Es MUY importante que la familia retire o mande a buscar el resultado APENAS ESTÉ DISPONIBLE y se lo lleve al médico que controlará al niño.
- (En este punto SÍ es importante usar la SEGUNDA PERSONA: "*No deje(n) de retirar el resultado apenas esté listo"*; "*Si no puede venir, mándelo a buscar*". Es más personal y compromete al interlocutor.
- No hay que dejar de hacer hincapié en la inmediatez: "*Apenas esté listo*"; "*El mismo día en que le dicen que tiene el resultado*", ya que sólo sirve si se actúa enseguida.
- De paso, la información anterior permitirá recordar o hacer saber a la familia que el recién nacido debe ser controlado por el equipo de salud, aunque esté o parezca sano.
- Es muy importante llevar el resultado del análisis de Pesquisa al primer control. Y si el resultado del análisis dio positivo para cualquier enfermedad metabólica, esta primera consulta debe considerarse como URGENTE.
- Aunque encauzar y supervisar el tratamiento es tarea del médico pediatra o de familia que atiende al niño regularmente, no está de más que sea el equipo de Neonatología quien advierta que los niños con resultado positivo deben recibir un tratamiento para prevenir las consecuencias.

AL COMUNICAR UN RESULTADO POSITIVO:

Indudablemente, el resultado positivo del análisis no es una buena noticia. Sin embargo, hay mucho que la familia y el equipo de salud pueden hacer para evitar las secuelas indeseables y mejorar la calidad de vida de estos niños.

El objetivo de la comunicación será lograr la comprensión cabal de la situación, con sus riesgos y sus exigencias, pero también con sus posibilidades de obtener una razonable calidad de vida. Se tratará de **evitar dos extremos**:

- tanto el desaliento paralizante, como

- la negación de la condición encontrada en el niño, actitud que conduciría probablemente a omitir o abandonar el tratamiento.

Para tener en cuenta:

▪ Elegir **un momento en que la madre esté acompañada** por el papá del bebé o bien, si fuera una figura ausente, por un familiar de la confianza. Se darán mutuamente contención, recordarán mejor lo que se les diga y, entre dos, harán más preguntas.

▪ Preferentemente, **será el médico quien hable** personalmente con la familia.

▪ Algo para no olvidar: la primera "lectura" que harán los papás sobre la condición de su bebé se hará sobre **la expresión y el tono de voz** de quien les habla: por eso se evitará transmitir angustia o desazón, tanto como un tono superficial que banalice la situación.

▪ No estará de más aclarar que es **una condición que afecta a algunos niños al azar**, sin que se las pueda evitar; son congénitas y no son consecuencia de algo que los padres hayan hecho o dejado de hacer. Dejar esto en claro puede salir al encuentro de un eventual sentimiento de culpa por "no haber podido concebir un bebé sano o normal".

▪ Una manera de "positivar" de algún modo el hallazgo es hacer hincapié en que es muy bueno **haber descubierto esta deficiencia a tiempo** para evitar que le cause al niño perjuicios graves si recibe un adecuado tratamiento.

▪ Conviene dejar en claro desde el principio que **la familia no estará sola** con el problema y que el bebé recibirá un seguimiento especial.

▪ Al momento de ser dados de alta, se deberá tener acordada la "**referencia**", comunicándoles qué profesional los atenderá y qué día. Además, en caso de ser necesario, deben llevar consigo los **alimentos especiales** que debe consumir el bebé hasta el siguiente control médico.

▪ Lo mejor será "**separar**" en ocasiones diferentes **la comunicación** de la condición especial del bebé y **la explicación** sobre el modo en que deberán tratarlo o alimentarlo en casa. La primera noticia es suficientemente fuerte o importante como para bloquear probablemente la comprensión o la posibilidad de recordar cualquier explicación.

▪ La explicación sobre el tratamiento o alimentación del bebé en casa debe ser pausada, ofrecer un espacio para responder preguntas e inquietudes, y debe ir acompañada por material escrito que funcione como recordatorio.◆

10. INFORMACIÓN A LA RED ASISTENCIAL:

10.1 Referencia y contrarreferencia.

10.1.a. Gestión de comunicación con el Laboratorio de procesamiento de las muestras de la provincia.

- Los programas provinciales deben establecer una gestión de comunicación efectiva en su red asistencial para obtener una respuesta en caso de recitaciones, para enviar resultados y confirmaciones.

- Generar una red asistencial propicia para dar respuestas a los pacientes detectados desde el punto de vista multidisciplinario.

10.1.b. Gestión de comunicación con la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia.

Se puede establecer comunicación por vía telefónica, postal y/o correo electrónico.

10.1.c. Gestión de comunicación con la Red de diagnóstico y tratamiento.

10.1.d. Registro de los informes recibidos / enviados.

Registro de los resultados obtenidos en las derivaciones

▪ Dejar claramente establecido quien comunicara los resultados obtenidos, la necesidad de intervención de especialistas de análisis especiales o complementarios.

▪ Establecer y conocer quien es el referente local, provincial y nacional para la resolución de dificultades de gestión, logística, de procesos analíticos, coberturas asistenciales y otras.

10.1.e. Comunicación entre los profesionales de los distintos niveles de atención.

▪ Establecer un flujograma con responsables para la referencia y contrarreferencia en los distintos niveles de atención.

PESQUISA NEONATAL ENDÓCRINO METABÓLICA

Anexos

al Manual de Procedimiento

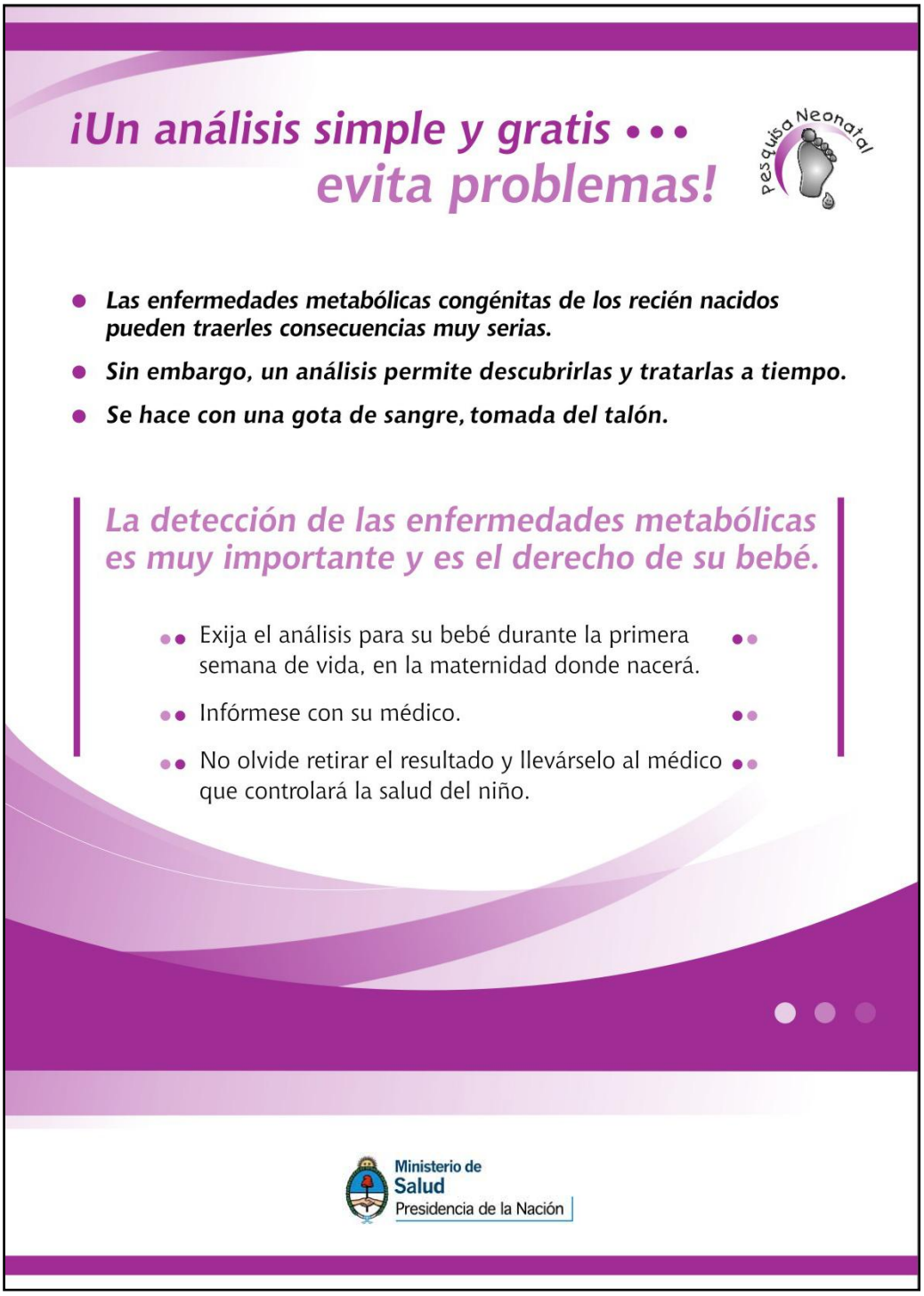
PROGRAMA NACIONAL DE FORTALECIMIENTO
DE LA DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS

–Versión: Junio de 2011–

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

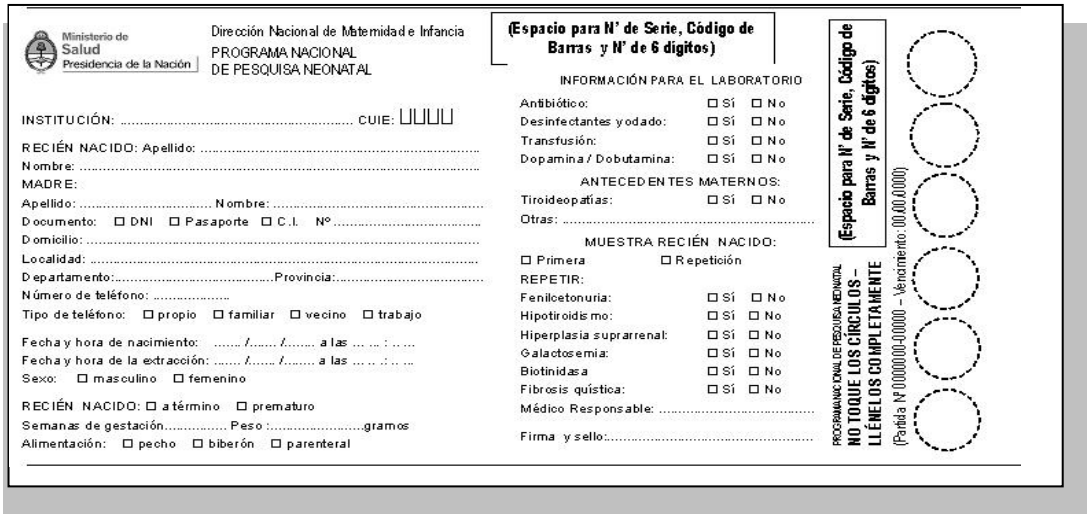
Afiche dirigido a las familias y población en general

Volante dirigido a las familias y población en general



–Tamaño real (1/2 de hoja A4)–)

Tarjeta para la toma de la muestra y sobre para el envío de las muestras al laboratorio: Se entrega a los Laboratorios de procesamientos y al Programa Materno Infantil de cada jurisdicción:



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Dirección Nacional de Maternidad e Infancia
PROGRAMA NACIONAL
DE PESQUISA NEONATAL

(Espacio para N° de Serie, Código de Barras y N° de 6 dígitos)

INSTITUCIÓN: ..... CUIE: LLLLL

RECIÉN NACIDO: Apellido: .....
Nombre: .....
MADRE:
Apellido: ..... Nombre: .....
Documento: ☐ DNI ☐ Pasaporte ☐ C.I. Nº .....
Domicilio: .....
Localidad: .....
Departamento: ..... Provincia: .....
Número de teléfono: .....
Tipo de teléfono: ☐ propio ☐ familiar ☐ vecino ☐ trabajo

Fecha y hora de nacimiento: ..... /..... /..... a las ... ... : ... ...
Fecha y hora de la extracción: ..... /..... /..... a las ... ... : ... ...
Sexo: ☐ masculino ☐ femenino

RECIÉN NACIDO: ☐ a término ☐ prematuro
Semanas de gestación..... Peso :.....gramos
Alimentación: ☐ pecho ☐ biberón ☐ parenteral

INFORMACIÓN PARA EL LABORATORIO

Antibiótico:	☐ Sí	☐ No
Desinfectantes yodado:	☐ Sí	☐ No
Transfusión:	☐ Sí	☐ No
Dopamina / Dobutamina:	☐ Sí	☐ No

ANTECEDENTES MATERNOS:

Tiroideopatías:	☐ Sí	☐ No
Otras:		

MUESTRA RECIÉN NACIDO:
☐ Primera ☐ Repetición
REPETIR:

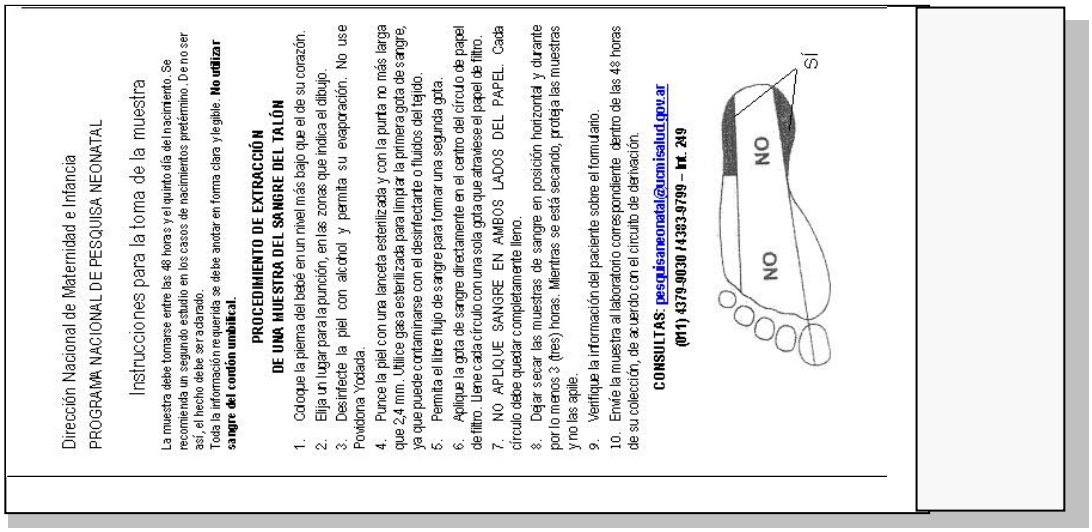
Fenilcetonuria:	☐ Sí	☐ No
Hipotiroidismo:	☐ Sí	☐ No
Hiperplasia suprarrenal:	☐ Sí	☐ No
Galactosemia:	☐ Sí	☐ No
Biotinidasa	☐ Sí	☐ No
Fibrosis quística:	☐ Sí	☐ No

Médico Responsable: .....
Firma y sello: .....

(Espacio para N° de Serie, Código de Barras y N° de 6 dígitos)

PROGRAMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL
NO TOQUE LOS CÍRCULOS – LLÉNELOS COMPLETAMENTE
(Partida Nº 00000000-00000 – Vencimiento: 00.00.0000)

Tarjeta para la toma de muestras. (Frente)



Dirección Nacional de Maternidad e Infancia
PROGRAMA NACIONAL DE PESQUISA NEONATAL

Instrucciones para la toma de la muestra

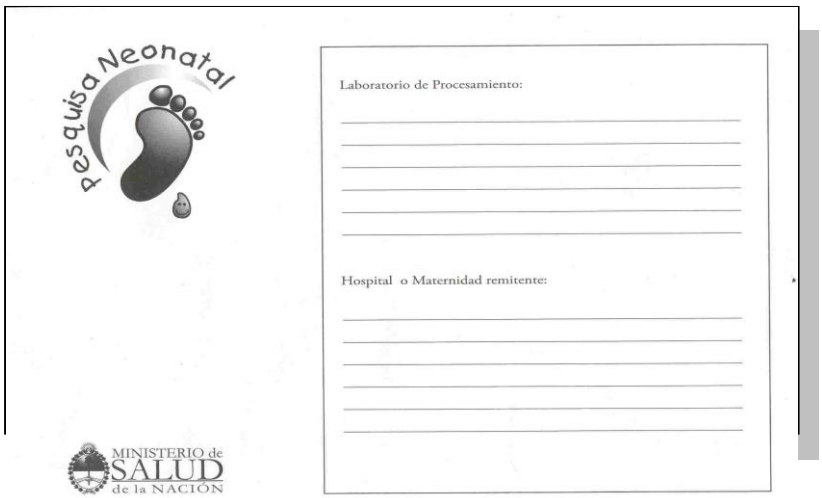
La muestra debe tomarse entre las 48 horas y el quinto día del nacimiento. Se recomienda un segundo estudio en los casos de nacimientos pretérmino. De no ser así, el hecho debe ser radarado.
Toda la información requerida se debe anotar en forma clara y legible. **No utilizar sangre del cordón umbilical.**

PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE UNA MUESTRA DEL SANGRE DEL TALÓN

1. Coloque la pierna del bebé en un nivel más bajo que el de su corazón.
2. Elija un lugar para la punción, en las zonas que indica el dibujo.
3. Desinfecte la piel con alcohol y permita su evaporación. No use Povidona Yodada.
4. Punce la piel con una lanceta esterilizada y con la punta no más larga que 2,4 mm. Utilice gasa esterilizada para limpiar la primera gota de sangre, ya que puede contaminarse con el desinfectante o fluidos del tejido.
5. Permita el libre flujo de sangre para formar una segunda gota.
6. Aplique la gota de sangre directamente en el centro del círculo de papel de filtro. Llene cada círculo con una sola gota que atraviese el papel de filtro.
7. NO APLIQUE SANGRE EN AMBOS LADOS DEL PAPEL. Cada círculo debe quedar completamente lleno.
8. Dejar secar las muestras de sangre en posición horizontal y durante por lo menos 3 (tres) horas. Mientras se está secando, proteja las muestras y no las agite.
9. Verifique la información del paciente sobre el formulario.
10. Envíe la muestra al laboratorio correspondiente dentro de las 48 horas de su colección, de acuerdo con el circuito de derivación.

CONSULTAS: pesquisaneonatal@cumisalud.gov.ar
(011) 4379-9030 / 4383-9799 – Int. 249

Tarjeta para la toma de muestras. (Dorso)



Pesquisa Neonatal

Laboratorio de Procesamiento:

Hospital o Maternidad remitente:

MINISTERIO de SALUD de la NACIÓN

Sobre para el envío de muestras al Laboratorio (Tamaño A4)

Instructivo para el personal de salud sobre toma y manipulación de las muestras:

Pesquisa Neonatal

Toma y manipulación de las muestras

Instrucciones para el personal de salud

La pesquisa neonatal permite detectar en los recién nacidos deficiencias metabólicas congénitas que pueden ocasionarles secuelas graves y permanentes.
Su éxito depende de la calidad de la muestra obtenida, de su manipulación y su despacho al laboratorio. Estas instrucciones son una herramienta clave para la salud y la vida de nuestros niños.

1. **Tome la muestra antes del alta.** Si es posible, **entre las 48 horas y el 5º día de vida, 24 horas después de que el niño haya comenzado a alimentarse**.

Si el niño debe recibir una transfusión, tómela antes.

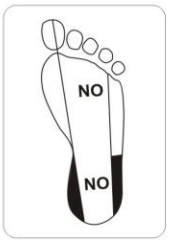
Si es un niño de bajo peso (<1500 g) repita la muestra cada 15 días hasta que haya alcanzado los 2000 g.

2. Lávese las manos, colóquese los guantes y descártelos al terminar el procedimiento con cada niño. **Para realizar otra extracción, repita este paso.**

3. Acueste al bebé decúbito dorsal, con el pie en el que hará la punción más bajo que el resto del cuerpo.

4. Masajee o entibie ese talón para vasodilatar la zona.

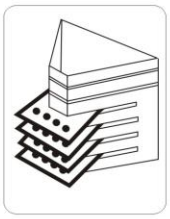
5. Identifique el área de punción, desinfecte **con alcohol** y retire el excedente con gasa estéril seca.



6. Haga la punción en la zona indicada en el gráfico y **elimine la primera gota de sangre** con gasa estéril seca.

7. Deje que se forme una gota abundante y aplíquela directamente en el centro de uno de los círculos, llenándolo por completo. **(Evite presionar el talón contra la tarjeta así como superponer gotas en el mismo círculo). Verifique que la sangre sea visible en el reverso de la tarjeta.** Repita hasta llenar **todos los círculos**.

8. Al terminar, eleve el talón del niño por sobre su cuerpo, presione con una gasa estéril hasta que deje de sangrar y coloque una cinta adhesiva sobre la gasa.

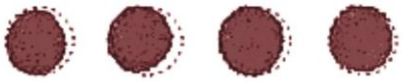


9. **Deje secar las tarjetas bien separadas entre sí,** en un local ventilado, lejos de la luz directa del sol, **durante un mínimo de 3 horas.**

10. **Guarde las tarjetas en el sobre correspondiente** para su envío al laboratorio.

Al ponerlas en el sobre, **rótelas 180º alternadamente** para que las muestras de tarjetas distintas no tomen contacto entre sí.
Pueden ser conservadas dentro del sobre, a temperatura ambiente, por no más de 5 días.

Muestras válidas

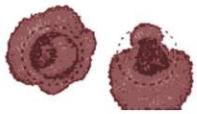


- Mancha de sangre del diámetro de los círculos.
- Distribución homogénea sobre ambos lados del papel.
- Sin coágulos de sangre.
- Sin rayados ni coloración inadecuada.
- Llenado de todos los círculos.

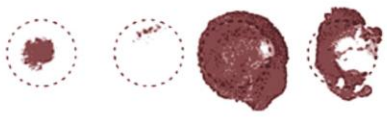
Muestras NO válidas

- **Tarjeta con muestra insuficiente:**

- **Tarjeta con áreas sobresaturadas:**



- **Tarjeta con muestra diluida o contaminada:**



LLENE COMPLETAMENTE todos los datos de la tarjeta (tanto los del niño como los de la madre).
Esto es fundamental para utilizar eficazmente los resultados.

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Esquema de un Programa de Pesquisa (según American.Academy of Pediatrics)

Es necesario optimizar los tiempos en que ocurre cada instancia de este proceso, ya que de ello depende el éxito de la prevención.

Pesquisa masiva

PROGRAMA NACIONAL DE FORTALECIMIENTO DE LA DETECCIÒN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGENITAS

INFORME TRIMESTRAL/ANUAL DE ESTADISTICAS

Provincia: .....

Planilla de Recolección de Datos :Estadísticas Nacionales

Año	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**			
Nº de Recién Nacidos					**Enero-marzo**	**Abril-junio**	**Julio-septiembre**	**Octubre-diciembre**
Nº de R N. PESQUISADOS								
% Cobertura (2/1x100)								
Nº de Casos positivos								
PKU								
Hipotiroidismo Congénito								
Galactosemia								
Déficit de Biotinidasa								
Hiperplasia Suprarrenal Congénita								
Fibrosis Quística								
Incidencia								
PKU								
Hipotiroidismo Congénito								
Galactosemia								
Déficit de Biotinidasa								
Hiperplasia Suprarrenal Congénita								
Fibrosis Quística								
Tasa de Recitación								
Falsos positivos								
Cantidad de Determinaciones								
PKU								
TSH								
Galactosemia								
Déficit Biotinidasa								
17 OH Progesterona								
IRT								

PROGRAMA NACIONAL DE FORTALECIMIENTO DE LA DETECCIÒN PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGENITAS

Planilla de Recolección de Datos : CASOS POSITIVOS

Provincia

Año	2007	2008	2009	2010	2011			
					Enero-marzo	Abril-junio	Julio-septiembre	Octubre-diciembre
PKU								
Hipotiroidismo Congénito								
Galactosemia								
Def. Biotinidasa								
Hip.Suprarrenal Congènita								
Fibrosis Quística								

Datos casos positivos

Patología	Nº H.C./ Nºregistro *	DNI R.N.	DNI Madre	APELLIDO	Nombre RN	fecha de nacimiento	Fecha de Conf. Diagnostica	Localidad	Otros datos

Enfermedades Metabólicas Congénitas

Dra. Celia Lomuto
DIRECCIÓN NACIONAL DE MATERNIDAD E INFANCIA

Error congénito con diagnóstico de Fenilcetonuria

La Fenilcetonuria (PKU) es una enfermedad congénita del metabolismo (ECM) de la Fenilalanina (Phe) capaz de causar retraso mental irreversible en ausencia de tratamiento, que se debe en el 97-99% de los casos, a una deficiencia en la enzima Phe-hidroxilasa hepática.

La enfermedad cursa con niveles de Phe aumentados en sangre, lo cual permite establecer su diagnóstico en el período neonatal, cuando aún las manifestaciones clínicas no son evidentes. Se presenta con una frecuencia entre **1:10.000 a 1:20.000 nacidos vivos** y es de herencia autosómica recesiva.

Galactosemia

Se conocen tres tipos de errores congénitos del metabolismo (ECM) de Galactosa (GAL) originados en la deficiencia de distintas enzimas involucradas en la ruta metabólica principal, los cuales difieren en su cuadro clínico y en su patrón bioquímico en sangre.

La deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) es capaz de producir retraso mental, cataratas, toxicidad hepatorrenal y, en ocasiones, la muerte del individuo a los pocos días de vida. La afección cursa con niveles elevados de GAL Total y de galactosa-1-fosfato, lo cual permite su detección en sangre del recién nacido. La frecuencia es de **1:60.000 nacidos vivos**.

Deficiencia de Biotinidasa

Es un error congénito del metabolismo que puede no tener signos clínicos en el período neonatal, o puede producir convulsiones, dermatitis y alopecia, hipotonía, hiperventilación, pérdida de la audición y la vista, ataxia, y apneas, acidosis láctica y cetoacidosis,. En ausencia de tratamiento, el inicio de los síntomas se da dentro del primer trimestre de vida o puede retrasarse hasta los 2 años, dependiendo de la cantidad de biotina que el niño recibe en su alimentación.

La enzima Biotinidasa, tiene como función la recuperación de biotina, vitamina soluble del complejo B. La frecuencia de esta enfermedad es de **1:45.000**.

Hipotiroidismo Congénito Primario (HCP)

El HCP es un desorden de la función tiroidea caracterizado por una producción reducida de hormonas tiroideas, que consecuentemente genera niveles circulantes deficientes de las mismas. Dicha deficiencia en el período neonatal, es responsable de un importante retraso en el crecimiento y en el desarrollo mental.

Esta enfermedad manifiesta algunos síntomas y signos inespecíficos que pueden orientar al diagnóstico clínico precoz, como ictericia prolongada, caída tardía del cordón, fontanela posterior mayor de 1 cm. retraso en la eliminación del meconio, hernia umbilical, constipación, macroglosia, abdomen distendido, cabello grueso, piel fría, hipotermia, edad ósea retrasada y dificultad en la alimentación. Sin embargo, debe recalcarse que las manifestaciones clínicas, en general, son moderadas y de progre-

sión lenta. Las causas son agenesia, ectopia o hipoplasia tiroidea (85 a 90%) o dishormonogénesis. Se presenta con una frecuencia: **1:2.500 recién nacidos**.

Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)

Es ocasionada por un defecto en alguna de las cinco enzimas que intervienen en la esteroidogénesis adrenal, lo cual trae aparejado una caída en la producción de cortisol y, en algunos casos, una disminución en la producción de aldosterona.

En más del 95 % de los casos la enzima afectada es la 21-Hidroxilasa, siendo la 17-alfa-Hidroxi progesterona (17-OHPG) el principal precursor que se acumula en sangre. Por esta razón, es el parámetro bioquímico de elección para la detección de HSC en Programas de Pesquisa Neonatal.

Desde el punto de vista clínico-bioquímico, el déficit de 21-Hidroxilasa posee distintas formas de presentación: 1) Forma perdedora de sal: se presenta con un déficit tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides, observándose una excesiva producción de andrógenos. 2) Forma virilizante simple: no se manifiestan pérdidas de Sodio en orina ni hiperkalemia, sugiriendo que los pacientes afectados controlan la producción de mineralocorticoides. 3) Forma no clásica o tardía: su principal signo clínico es la aparición de hirsutismo en la adolescencia. 4) Forma asintomática o críptica: carece de manifestaciones clínicas.

Los pacientes del primer grupo pueden parecer normales al nacimiento pero, entre los 7 y 30 días de vida, desarrollan una crisis salina que puede llevarlos a la muerte si no son diagnosticados y tratados adecuadamente. El exceso de andrógenos que se produce en los pacientes de las tres primeras formas determina que las niñas afectadas presenten al nacimiento genitales ambiguos, con distintos grados de virilización. Si este exceso de andrógenos no es corregido, traerá aparejado en ambos sexos un aceleramiento del crecimiento óseo con cierre temprano de las epífisis y desarrollo de pubertad precoz.

Se presenta con una frecuencia de **1:12.000 nacidos vivos** y autosómica recesiva.

Fibrosis quística

Se caracteriza por enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia pancreática exócrina e incremento de electrolitos en el sudor. El defecto se halla localizado en una proteína transportadora de membrana (CFTR) relacionada con el transporte de iones cloruro en las células epiteliales.

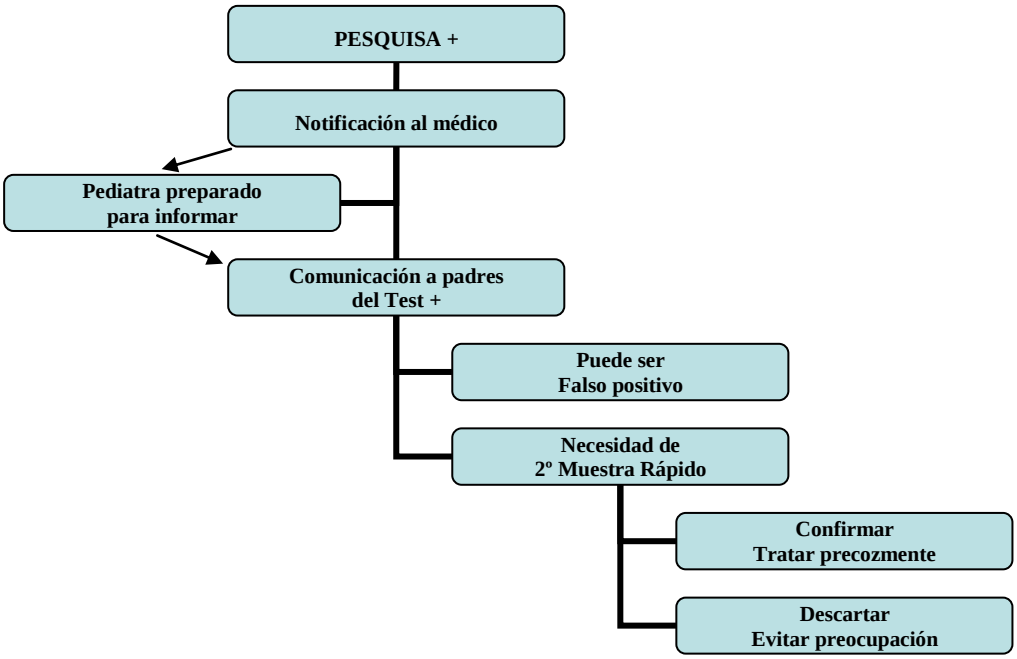
La producción de un moco viscoso y grueso en el tracto respiratorio es causante de la obstrucción de las vías aéreas facilitando así la infección bacteriana, principalmente por Pseudomona y Staphylococcus. La enfermedad pancreática es responsable del retraso de crecimiento, esteatorrea y deficiencia nutricional, causando también íleo meconial en 20% de los neonatos. El diagnóstico de PQ en el período neonatal permite reducir la extensión y severidad de la morbilidad y la tasa de mortalidad temprana, pero no la resolución de la enfermedad. Frecuencia 1: 2.500 nacidos vivos Herencia: autosómica recesiva

Tratamiento: El tratamiento requiere apoyo multidisciplinario para las distintas complicaciones de la enfermedad. Así podrán administrarse antibióticos, mucolíticos, corticoides inhalatorios, antiinflamatorios, enzimas pancráticas, apoyo nutricional, vitaminas, oligoelementos, apoyo quinésico, etc. Existen nuevos tratamientos como la del reemplazo de la enzima DNAasa (dornasa). La expectativa de vida es reducida: sólo el 40% de los pacientes viven más de 18 años y el promedio de edad de los que llegan a la vida adulta, es de 30 a 33 años.

ALGORITMOS DE PESQUISA NEONATAL
TSH, PKU, GAL, BIOTINIDASA, 17 OH PROGESTERONA

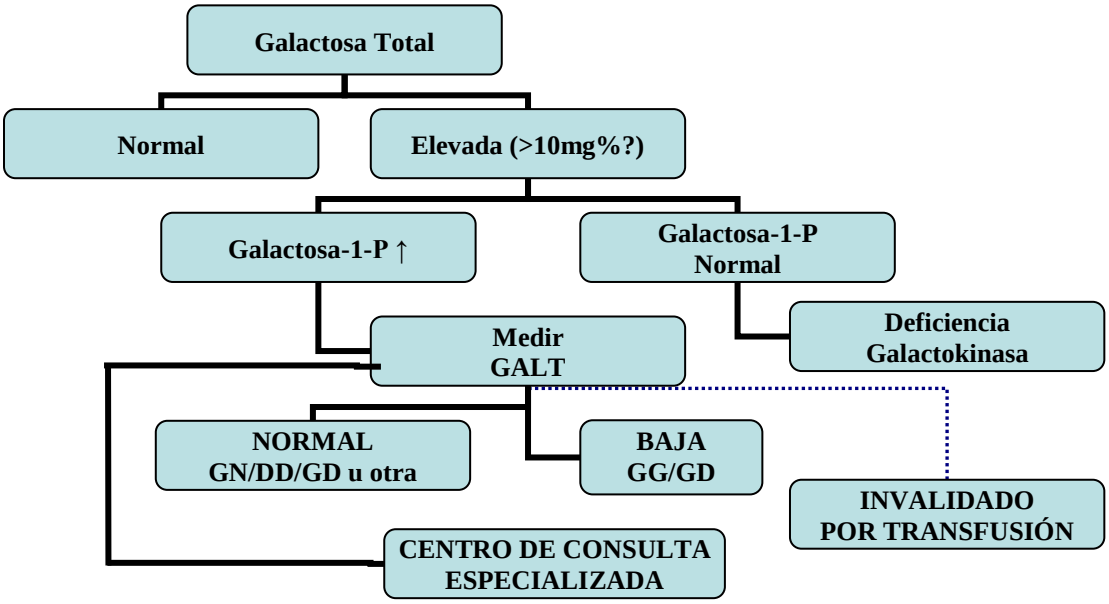
Dra. Luisa Bay
Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”

CÓmo proceder ante una Pesquisa Positiva

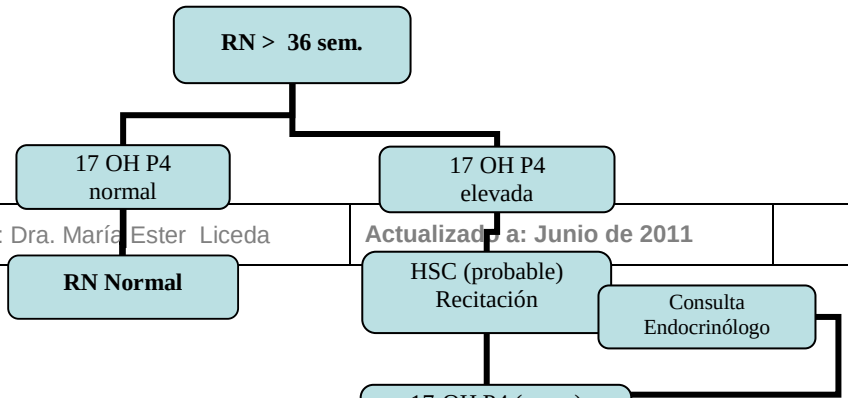


Procedimiento ante muestras con resultado mayor al nivel de corte:

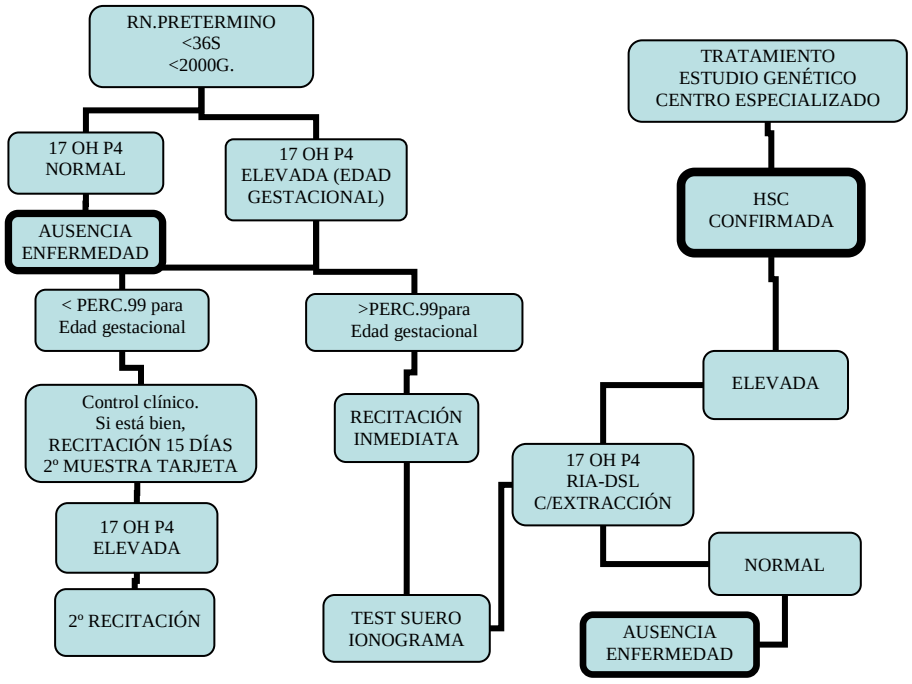
Determinación de Galactosa total:



Análisis de 17 OH progesterona: Recién Nacido a término

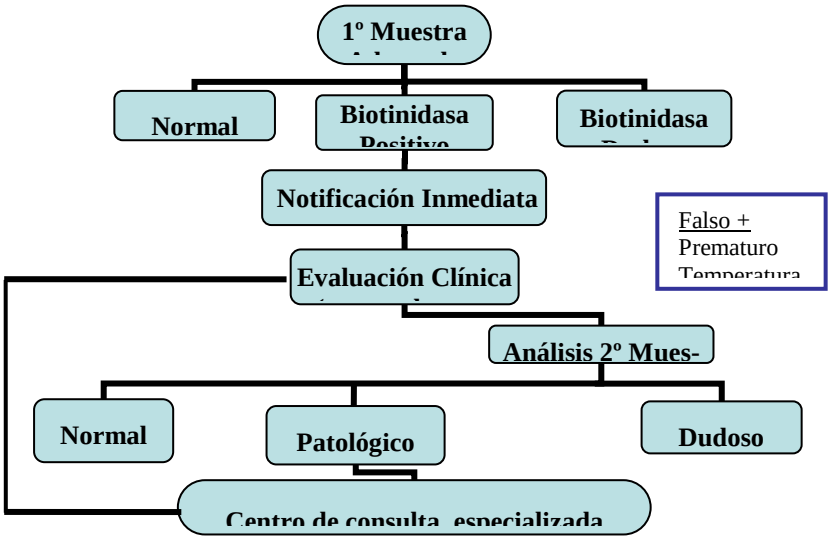


Análisis de 17 OH progesterona: RN Pretérmino.

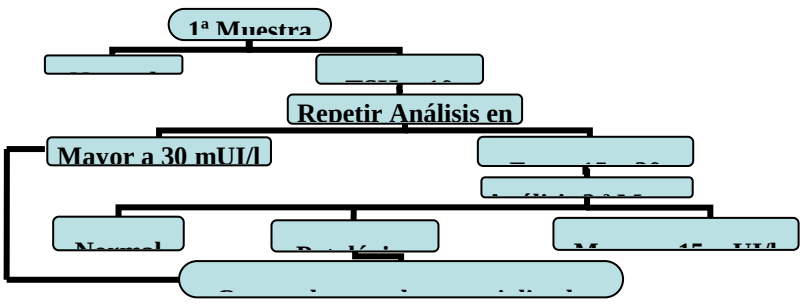


Análisis para PKU:

Biotinidasa:



TSH:



PESQUISA NEONATAL ENDÓCRINO METABÓLICA

Confirmación diagnóstica y tratamiento

Laboratorio de Metabolopatías

HOSPITAL DE PEDIATRÍA "PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"

Condiciones para el envío de muestras

- **AMINOÁCIDOS EN PLASMA**
  Se necesitan por lo menos 0,5 ml de PLASMA obtenido con HEPARINA.
  La sangre debe ser centrifugada inmediatamente luego de extraída y el plasma colocado a -20 C hasta el momento del envío.
  El envío debe ser con el material refrigerado, preferentemente hielo seco.
- **DETERMINACIÓN DE GALACTOSA 1-FOSFATO URIDIL TRANSFERASA**
  Muestra de sangre obtenida con HEPARINA, cantidad mínima 0,5 ml.
  La muestra debe ser refrigerada inmediatamente a 4 ºC y NO CONGELAR.
  El envío debe ser con el material refrigerado.
- **ÁCIDOS ORGÁNICOS EN ORINA**
  Se utiliza la primera micción de la mañana.
  La muestra debe ser refrigerada inmediatamente hasta el envío.
  El envío debe ser con el material refrigerado, preferentemente hielo seco.

En todos los casos, en envío debe realizarse ACOMPAÑADO DE LA PLANILLA QUE SE ADJUNTA , colocar la siguiente dirección postal:

LABORATORIO DE NUTRICIÓN Y METABOLISMO
HOSPITAL DE PEDIATRÍA SAMIC "J. P. GARRAHAN"
Combate de los Pozos 1881 (1245AAM) BUENOS AIRES

ATENCIÓN: no realizar el envío en días jueves ni viernes porque la muestra puede llegar durante el fin de semana y extraviarse.

- **DETERMINACIÓN DE GALACTOSA 1 FOSFATO URIDIL TRANSFERASA:**
  Contacto: Bioq María Inés Otegui. TE de Of. Comunicación a distancia: 011-43084076/0258 - Laboratorio de Nutrición y Metabolismo: 011-43084300 int.1364 Método: Espectrofotometría

  Condiciones de toma y envío de la muestra: Enviar 4 ml de sangre entera con heparina el mismo día de la extracción. La muestra debe enviarse refrigerada .**No se debe congelar**.
  Es importante mantener la misma en la heladera hasta el momento del envío. Remitir con una muestra control sano (puede ser un adulto) tomada en iguales condiciones.
- **DETERMINACIÓN DE BIOTINIDASA**: contacto: Bioq María Inés Otegui TE de Of. Comunicación a distancia: 011-43084076/0258 - Laboratorio de Nutrición y Metabolismo: 011-43084300 int.1364 Método colorimetrito: **Condiciones de la muestra**: Enviar 0,5 ml de suero congelado o refrigerado junto con una muestra control sano (puede ser un adulto) tratada en iguales condiciones.
- **ESTUDIO MOLECULAR DEL GEN CYP21B:** Bioq Roxana Marino; marinorox@yahoo.com
  Laboratorio de Biología Molecular : tel. 011-43084300 int. 1382
  Condiciones de la muestra: 10 ml de sangre anticoagulada con EDTA.
  Enviar a temperatura **ambiente calculando** que la muestra llegue al Laboratorio dentro de las 24 hs de extraída. Enviar previo contacto por mail a: **Hospital de Pediatría JP Garran** - Laboratorio de Biologia Molecular - Servicio de Endocrinología - Sector Azul - PB
  Es necesario adjuntar las dos planillas completas.

Solicitud de análisis para el Laboratorio de Endocrinología: Contactarse con el laboratorio por correo electrónico a: lab.endo.garrahan@gmail.com

HOSPITAL DE PEDIATRIA SAMIC "GARRAHAN"		AREA DE INVESTIGACIONES	
LABORATORIO DE NUTRICION Y METABOLISMO		PB 4171	**INT 1364**
SOLICITUD DE ANALISIS DE ACIDOS ORGANICOS URINARIOS Y AMINOACIDOS PLASMATICOS			
Remitir esta planilla a : Raúl Uicich			
Email: ruicich@garrahan.gov.ar Fax: 4308-5325			
		DNI	
PACIENTE:		HISTORIA CLINICA:	
Fecha Nacimiento			
HIPOTESIS DIAGNOSTICA PRINCIPAL :			
ANOMALIAS FISICAS GENERALES		**ANOMALIAS RADIOLOGICAS**	
Retraso estatural > 2 DS		Retraso edad ósea	
Retraso ponderal > 2 DS		Anomalías esqueléticas	
Anomalias cefálicas (cual?)			
Hepatomegalia		**ANOMALIAS DE LABORATORIO**	
Facies anómala		Acidosis (metabólica)	
Esplenomegalia		Alcalosis (respiratoria)	
Ictericia		Hipoglucemia (<50 mg/dl)	
Crisis de apnea		Cetosis	
		Hiperamoniemia (> 169 mg/dl o 100 uM)	
ANOMALIAS GASTROINTESTINALES		Láctico elevado (> 36 mg/dl o 4 mM)	
Vómitos		Relacion Láctico/Pirúvico	
Diarrea		Anión Restante elevado	
Rechazo a los alimentos		**GENETICA**	
		Cosanguinidad	
ANOMALIAS NEUROLOGICAS		Otros familiares con cuadros parecidos	
Retraso mental		Hermanos fallecidos (diagnóstico?)	
Retraso motor			
Ataxia		**TIPO DE NUTRICION QUE RECIBE**	
Espasticidad		pecho	
Hipotonía		leche maternizada (cual?)	
Distrofia/debilidad muscular		TCM agregado	
Convulsiones		jugos naturales	
Coma/letargia		postres	
Trastornos del comportamiento		le dan té de hierbas?	
Otras (especificar)		Especificar	
MEDICAMENTOS QUE RECIBE			
carbamazepina			
DFH			
valproato			
vigabatrina			
lamotrigina			
benzoato			
primidona			
fenobarbital			
diazepam			
otros especificar			
aspirina			
ibuprofeno			
		Solicitado por:	
		Fecha	

HOSPITAL DE PEDIATRIA S.A.M.I.C. "PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN"
http://www.garrahan.gov.ar

*** Solicitud de análisis para el Laboratorio de Endocrinología**

Datos del paciente

Nombre …… Apellido ……

DNI: ……....

Sexo ……Fecha de Nacimiento …… Peso al Nacer …….. gr

Edad Gestacional:……..Genitales Ambiguos

……

Resultados de la Pesquisa Neonatal

……..

……

…..

Internado …….. Ambulatorio …….. Medicación:

……

……

….

Pedido

Fecha de solicitud …… Médico:

……..

Institución:

……

Teléfono / mail Contacto:

……..

Análisis solicitados**:

…….

Antecedentes del Paciente:

……

Datos familiares, Domicilio:

…….

MADRE: Nombre y apellido: ……. DNI:

……..

PADRE: Nombre y apellido: …….. DNI:

……..

Lugar de Trabajo y Obra Social:

……

Empresa:

……

Oficio:

……

Domicilio de la Empresa:

……

……

….

...

- Completar este formulario, enviar por mail a lab.endo.garrahan@gmail.com y adjuntar una copia del mismo la muestra.

** Los pedidos de ACTH, PTH, Renina deben ser extraídos en tubos con EDTA (Plasma) y separados inmediatamente. Los otros pedidos se extraen en tubo seco (Suero).

Seguimiento y control de las patologías

Médicos Endocrinólogos:
Dr. Jorge Zappa; Dra. Amanda Benítez
Nutricionista: Iris Nebrera
Provincia de Corrientes.

Fenilcetonuria

La fenilcetonuria o más específicamente las hiperfenilalaninemias constituyen un grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica recesiva que se caracterizan por la concentración persistentemente elevada del aminoácido esencial Fenilalanina.

Las hiperfenilalaninemias se producen por el déficit o ausencia de la enzima Fenilalanina hidroxilasa que cataliza la reacción de Fenilalanina a tirosina.

El 2% de las hiperfenilalaninemias son debidas a un defecto en el sistema cofactor de esta enzima, siendo el más frecuente el déficit de dihidropteridina reductasa

Su incidencia en caucásicos de las hierfenilalaninemias persistentes varía entre 1/4000 y 1/14000 recién nacidos.

Clasificación de las hiperfenilalaninemias

Clasificación de las hiperfenilalaninemias Las mismas se pueden clasificar por el nivel inicial de fenilalanina o de manera más práctica de acuerdo al nivel de tolerancia de fenilalanina que cada paciente tiene o sea cuanta fenilalanina puede ingerir manteniendo valores normales de fenilalanina en plasma.

Fenilcetonuria (PKU) Clásica: Se caracteriza por presentar concentraciones de Fenilalanina plasmática por encima de 20 mg/dl con tirosinemia menor de 1 mg/dl, metabolitos anormales (fenilpirúvico, fenillactico, fenilacético) en orinaBiopterinas negativas. Estos pacientes toleran ingestas de Fenilalanina menor a 20mg/kg/día (entre 250 y 350mg/día) y requieren tratamiento nutricional estricto

Fenilcetonuria (PKU) Persistente: Presentan concentraciones de Fenilalanina plasmática entre 4 y 19 mg/dl, tirosinemia normal, Biopterinas negativas y toleran ingestas de Fenilalanina entre 20 y 25mg/kg/día (350-400mg/día). Requieren tratamiento nutricional estricto.

Hiperfenilalaninemia benigna o transitoria: Presentan concentraciones de Fenilalanina plasmática entre 4 y 6 mg%, concentraciones de tirosina plasmática normales, que puede normalizarse a los 6 meses y no requieren tratamiento nutricional.

La fenilcetonuria clásica produce retardo mental profundo si no es diagnosticada y tratada desde el período neonatal. Los síntomas iniciales aparecen en los primeros meses de vida con falta de interés por el medio, convulsiones, eccema rebelde al tratamiento y olor a humedad. Alrededor de los 6 meses se hace evidente la presencia de retraso en el desarrollo

En el niño mayor aparecen además graves trastornos de conducta como agresividad, hiperactividad, rabietas y actitudes autistas.

Se ha demostrado que concentraciones plasmáticas de Fenilalanina mayores a 10 mg/dl y/o una relación Fenilalanina/tirosina > a 3, produce daño neurológico siendo necesario iniciar tratamiento nutricional estricto basado en una dieta restringida en Fenilalanina.

La hiperfenilalaninemia inhibe competitivamente el transporte de aminoácidos aromáticos y otros

aminoácidos dibásicos y neutros a través de membranas celulares, incluyendo la barrera hematoencefálica y el plexo coroideo. Concentraciones cerebrales altas de Fenilalanina inducen una reducción de las concentraciones de aminoácidos intraneuronales e inhiben competitivamente la hidroxilación de tirosina y de triptófano disminuyendo la síntesis proteica, afectando la proliferación dendrítica temprana y la mielinización, aumentando el reciclaje de mielina e inhibiendo la síntesis de Serotonina, Dopamina y Norepinefrina.

El diagnóstico precoz, antes del mes de vida, permite prevenir todas las secuelas antes descriptas.

Tratamiento

Desde el inicio del diagnóstico neonatal, la restricción de Fenilalanina en la dieta, se utiliza como el tratamiento clásico en PKU, previniéndose con ello las secuelas neurológicas que esta patología ocasiona.

El tratamiento óptimo requiere de: Diagnóstico antes del mes de vida, seguimiento estricto durante toda la vida, y mantención de una dieta restringida en Fenilalanina De acuerdo a la tolerancia de cada paciente.

Un buen control metabólico implica mantener concentraciones plasmáticas entre 2 y 6mg/dl (120-360 uM/L) en los primeros años de vida, en los niños mayores hasta 8mg/dl (485 uM/L) y en adultos hasta 10mg/dl (600 uM/L).

Se ha establecido que todo niño que presente concentraciones de Fenilalanina por encima de 10mg/dl, tirosina normal o disminuida y que esté recibiendo alimentación normal, debe iniciar dieta restringida en Fenilalanina. Niños con concentraciones entre 6 y 10mg/dl y que persisten luego de 1 mes de dieta normal, también requieren de restricción dietaria.

La dieta debe incluir obligatoriamente un sustituto lácteo especial, al cual se le ha extraído parte o la totalidad del aminoácido Fenilalanina, con composición nutricional suficiente para proporcionar 100-120 mg/kg/día de tirosina, 0 de fenilalanina y proteínas de 3 gr/kg en niños menores de 2 años. En mayores, la ingesta de proteínas debe ser de 2 gr/kg/día.

La leche especial debe ser distribuída en forma equitativa durante las 24 horas del día. Por tratarse la fenilalanina de un aminoácido escencial, la fórmula libre de fenilalanina será complementada con leche materna o una fórmula de inicio para lactantes, para cubrir con ella los requerimientos diarios de fenilalanina.

Cuando el niño incorpora alimentos, la dieta prohíbe todo los alimentos de origen animal (carnes de todo tipo, leche y derivados, aves de toda especie, pescado, mariscos, leguminosas por su alto contenido en Fenilalanina). Se aportaran cereales, frutas y verduras en cantidades cuidadosamente controladas, conociéndose exactamente su contenido en Fenilalanina, para cubrir los requerimientos de dicho aminoácido.

Existen diferentes productos en el mercado (fórmulas sintéticas sin fenilalanina), tanto mezclas de aminoácidos como hidrolizados de proteínas, que difieren principalmente en el contenido total de proteínas, de tirosina y de calorías; todas ellas tienen minerales, vitaminas y oligoelementos que cubren los requerimientos de los mismos.

Se han formulado alimentos con bajo contenido en proteínas (APROTEICOS) los que proporcionan calorías adicionales y previenen la transgresión de la dieta en niños mayores.

El tratamiento nutricional debe ser monitorizado periódicamente por métodos clínico, bioquímico y estado nutricional, observando principalmente cambios fisiológicos, fisiopatológicos que induzcan aumento o descenso del nivel de Fenilalanina.

Frente al primer valor de fenilalanina, puede ser necesario suspender completamente el aporte de fenilalanina. Según la concentración de fenilalanina plasmática, será el nª de días de suspensión de fenilalanina en la dieta. (Tabla)

Valor de fenilalanina mg%	Días sin aporte de fenilalanina
>41,6	5
33,4-41,5	4
25-33,3	3
16,6-24,9	2
8,3-16,5	1
6-8,2	0

Si la fórmula elegida es completa, se aporta solo ésta. Si la fórmula elegida contiene solo proteínas se completa el aporte de calorías con maltosa dextrina y aceite vegetal, de acuerdo a las recomendaciones establecidas por la (RDA) para edad y peso real.

Se mide el nivel de Fenilalanina en sangre diariamente y según este nivel, si este está por debajo de los 8-10 mg/dl se comienza el aporte de Fenilalanina.

Al 5° día de tratamiento se evalúa el nivel de Fenilalanina en sangre y, y se calcula que el paciente reciba entre 50 y 70mg/kg/sía de fenilalanina. Este aporte se calcula según fuente, teniendo en cuenta que la leche materna contiene 48mg% las fórmulas de inicio cambian según la marca pero es de alrededor de 60mg%, la leche de vaca 164mg% y las fórmulas de soja aproximadamente 100mg%. Se calcula cuanto deberá recibir de fórmula libre de fenilalanina para completar el aporte de todos los requerimientos. Se da primero la fórmula especial y se completa el volumen con leche materna, colocando al niño al pecho luego de cada mamadera. Esta operación se realiza cada 3 horas .

Seguimiento: En el seguimiento, si el nivel de Fenilalanina se encuentra entre 2-6 mg/dl se mantiene la prescripción,i está por debajo de 2 mg/dl, se disminuye la fórmula especial un 20%, aumentando indirectamente el volumen de la leche materna y/o la cantidad de Fenilalanina dietaria.

Si el nivel de Fenilalanina en sangre está entre 6 y 10 mg/dl, se aumenta el volumen de la fórmula especial sin Fenilalanina en 20%, y se disminuye en forma indirecta la ingesta de de leche materna y/o Fenilalanina dietaria.

El tratamiento es para toda la vida. Estudios prospectivos en pacientes PKU detectados precozmente, quienes mantuvieron un seguimiento estricto y tenían crecimiento y desarrollo normal, demostraron que al abandonar la dieta a los 6, 8 y 12 años presentaban una disminución de su coeficiente intelectual. En niños mayores, la hiperfenilalaninemia mantenida produce alteraciones conductuales y déficit atencional sugiriéndose mantener un nivel de Fenilalanina de 10mg/dl durante toda la vida.

Tipo de seguimiento

Evaluación Bioquímica: Se deberá determinar la concentración de Fenilalanina 1 vez a la semana durante los primeros 6 meses de edad. Luego cada 15 días hasta los 10 años de edad y posteriormente y dependiendo de la evolución del niño y de las concentraciones mantenidas de Fenilalani-

na, 1 vez al mes. Cada 6 meses se debe evaluar la concentración de tirosina.

Evaluación Médica y Nutricional: Se debe realizar una vez al mes durante el primer año de vida. Después del año cada 3 meses. La frecuencia se aplicará según evolución del niño y de las características de cada grupo familiar. . Detección de signos carenciales, cuadros infecciosos, evaluación neurológica y desarrollo psicomotor. Adecuación de nutrientes esenciales, ajuste del sustrato acumulado, indicación de cantidad de sustituto lácteo sin Fenilalanina. Detección de deficiencias o excesos. Educación nutricional a los padres y al niño. Uso de leches especiales y su complementación con alimentos naturales. Evaluación del estado nutritivo y requerimientos de nutrientes según evolución.

Evaluación Neurológica y Psicológica: Se deberá evaluar a los 6, 12, 18, 24 y 36 meses, posteriormente 1 vez al año.

Lista de alimentos para dietas restringidas en Fenilalanina

Alimentos	Peso crudo	Peso cocido	mg Fenilalanina
CEREALES Y PANIFICADOS			
Avena instantánea	10 g		84 mg
Fideos	10 g	30 g	69 mg
Sémola	10 g	30 g	61 mg
Harina de trigo	10 g	30 g	52 mg
Copos de arroz	10 g		40 mg
Arroz	10 g	30 g	37 mg
Copos de maíz	10 g		37 mg
Galletitas de agua	1 unidad: 7 g		35 mg
Harina de maíz	10 g	30 g	34 mg
Galletas de arroz	1 unidad: 9 g		34 mg
Pochocho	10 g		25 mg
Galletitas *Oreo*	1 unidad: 11 g		24 mg
VEGETALES			
Espinaca	100 g		133 mg
Acelga	100 g		110 mg
Batata	100 g		98 mg
Brócoli	100 g		85 mg
Papa	100 g		77 mg
Coliflor	100 g		72 mg
Lechuga	100 g		68 mg
Calabaza	100 g		50 mg
Berenjena	100 g		45 mg
Zapallito	100 g		42 mg
zanahoria	100 g		32 mg
Cebolla	100 g		30 mg
Remolacha	100 g		30 mg
Ají	100 g		26 mg
Tomate	100 g		21 mg
Apio	100 g		20 mg
Pepino	100 g		13 mg
FRUTAS			
Damasco	100 g = 1 u. chica		51 mg
Banana	100 g = 1 u. chica		38 mg
Naranja	100 g = 1 u. chica		33 mg
Kiwi	100 g = 1 u. chica		33 mg
Durazno	100 g = 1 u. chica		21 mg
Frutilla	100 g = 1 u. chica		17 mg

Ciruela	100 g = 1 u. chica		17 mg
Sandia	100 g = 1 u. chica		15 mg
Uva	100 g = 1 u. chica		13 mg
Melón	100 g = 1 u. chica		13 mg
Ananá	100 g = 1 u. chica		12 mg
Pera	100 g = 1 u. chica		10 mg
Manzana	100 g = 1 u. chica		5 mg

Alimentos libres de Fenilalanina

Grasas	**Dulces**	**Bebidas**
Aceite vegetal	Azúcar (común, rubia, impalpable, negra)	Agua
Manteca (10g = 4 mg)	Mermelada	Soda
Margarina (10g = 3,5 mg)	Miel	Jugo de manzana
	Jaleas	Gaseosas comunes (sin *Nutrasweet* ni Aspartamo)
	Melaza	-----
	Caramelos frutales	Té
	Chupetines	Mate
	Helado de agua (palito)	

Prohíbe todos los alimentos de origen animal (carnes de todo tipo, leche y derivados, aves de toda especie, pescado, mariscos, leguminosas) por su alto contenido en Fenilalanina.

Déficit de Biotinidasa

La deficiencia de Biotinidasa es un error congénito del metabolismo autosómico recesivo. El gen que la codifica mapea en el cromosoma 3p25.Está relacionada con la disponibilidad de la Biotina, Descubierta en 1983 es una de las formas de deficiencia múltiple de carboxilasas (propionil -CoA carboxilasa, 3-metil-crotonil -CoA carboxilasa, piruvato carboxilasa y acetil-CoA carboxilasa). Las carboxilasas, con importante participación en el metabolismo intermedio, son apoenzimas inactivas que deben ligarse a la biotina (perteneciente al grupo de las vitaminas hidrosolubles del complejo B) para ser holoenzimas activas.

La Biotinidasa o biotina-amida amidohidrolasa (EC 3.5.1.12) se encarga del reciclaje de la biotina, a partir de biocitina o pequeños péptidos biotinilados y de la liberación de la vitamina unida a proteínas de la dieta. También es la proteína que transporta la biotina sérica.

La ausencia de la biotinidasa resulta en el déficit de biotina. La falta de actividad de las carboxilasas mitocondriales lleva al acumulo de unos metabolitos y a la ausencia de otros lo que se traduce en el cuadro clínico caracterizado por síntomas neurológicos y alteraciones cutáneas principalmente.

El fenotipo de la enfermedad puede ser muy variable. Los primeros síntomas pueden presentarse en el período neonatal o hasta los 10 años y hay descriptos algunos adolescentes y aún adultos que con déficit severo, se mantuvieron asintomáticos. El bajo nivel de actividad enzimática no se ha visto correlacionado con el tipo de síntomas ni con la edad de presentación.

Se ha especulado en que la cantidad de biotina libre en la dieta, pueda proteger a algunos individuos con déficit enzimático severo de presentar manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones más frecuentes son hipotonía, taquipnea causada por severa acidosis metabólica, y apneas; las manifestaciones cutáneas son muy frecuentes, incluyen alopecía, la piel que es muy fina presenta enrojecimiento y descamación.

Otros síntomas frecuentes son la querato conjuntivitis, rinitis, conjuntivitis y estridor laríngeo. Los síntomas neurológicos pueden ser letargo, somnolencia, convulsiones tonicoclónicas y mioclonías, en el recién nacido, son tan inespecíficos que si no se realiza la pesquisa neonatal, puede que la enfermedad no sea sospechada por el neonatólogo y puede ser tan severa como convulsiones intratables o un síndrome de Leigh sin ninguna de las manifestaciones sistémicas. Desde el punto de vista bioquímico puede hallarse acidosis metabólica, aumento del ácido láctico, hiperamoniemia, y aciduria orgánica patológica (ácido láctico, 3OH isovalérico, metilcrotonilglicina, metilcítrico etc)

Tratamiento

Consiste en administrar biotina a 10 o 20 mg/día por vía oral. El comienzo provisorio de la adición de un suplemento de biotina no interfiere con el dosaje de la enzima para confirmar el diagnóstico, t La alimentación es la normal para cada edad.

El tratamiento es de por vida.

Seguimiento

Control bioquímico: medición de ácido láctico y ácidos orgánicos urinarios, inicialmente para evaluar respuesta al tratamiento con la dosis indicada. Luego cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses posteriormente.

Control pediátrico, neurológico, oftalmológico, de la audición y psicopedagógico evolutivamente.

Galactosemia

La galactosemia es una enfermedad autosómica recesiva donde no se puede transformar el monosacárido Galactosa en glucosa, ocasionando la acumulación de Galactosa 1 fosfato.

La incidencia de dicha enfermedad es de aproximadamente 1/60.000 nacimientos en personas de raza blanca.

Existen tres enzimas que participan en el metabolismo de la galactosa: Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (GALT) cuya deficiencia es la causa de la galactosemia clásica siendo esta la enfermedad más común y la más grave; la galactosakinasa cuya deficiencia impide la transformación de la galactosa a galactosa-1-fosfato, acumulándose galactitol, que es la causa de formación de cataratas. la galactosa-6-fosfato epimerasa puede estar deficiente y el paciente ser asintomático o presentar un cuadro similar a la galactosemia clásica.

La galactosa-1-fosfato es muy tóxica, en particular para el hígado, los riñones y el cerebro.

Los niños afectados muestran síntomas graves como vómitos, rechazo alimentario, perdida de peso, letargo, irritabilidad, convulsiones, hepatomegalia, hipoglucemia, ascitis, diarrea, ictericia colestática y cataratas después de comenzar la alimentación con leche (lactosa), en los primeros días de vida. Si no se trata, la enfermedad avanza a la insuficiencia hepática, con tubulopatía proximal y a la muerte.a supresión de la Galactosa de la dieta evita las manifestaciones agudas graves de la Galactosemia. Las complicaciones tardías, como la insuficiencia ovárica y el deterioro en el desarrollo del lenguaje y del habla, pueden aparecer a pesar del buen cumplimiento del tratamiento.

Tratamiento

Consiste en excluir la Galactosa de la dieta durante toda la vida. Su principal fuente en la dieta procede de la lactosa (Galactosa + Glucosa) en las leches y sus derivados, no pueden utilizarse preparados comerciales que sean derivados de la leche de vaca como son las leches rotuladas como “sin lactosa” deben administrarse “fórmulas” de proteína de soja (tampoco productos de soja naturales en los que no está aislada la proteína porque pueden contener galactosa) . Las fórmulas para lactantes están suplementadas con calcio, vitaminas y minerales.

A medida que el lactante se hace mayor, puede tomar sin riesgo cereales no lacteados, frutas, verduras y carnes. La producción de galactosa endógena es superior a la cantidad que pueden aportar la ingesta de algunos vegetales y frutas que la contiene y no es necesario controlarlos.

Algunos otros productos naturales contienen galactosa, tales como las legumbres y las vísceras y por lo tanto deben evitarse.

En general, debe evitarse el uso de productos alimenticios comerciales, ya que muchos contienen lactosa. Los cuidadores y luego los pacientes deben aprender a leer etiquetas de composición nutricional o consultar a los fabricantes, para evitar cualquier producto que contenga lactosa de leche, caseína, suero, sólidos de leche seca o cuajadas.

Seguimiento

Se realiza con controles en sangre de galactosa-1-fosfato cada 3 meses durante el primer año de vida, luego cada 6 meses hasta los 6 años de vida y posteriormente 1 vez al año, debiendo mantener un valor menor de 5 mg/100ml.

En la página siguiente, se presenta una tabla de alimentos aptos para quienes sufren de Galactosemia.

Tabla de alimentos para afectados por Galactosemia

Tipo de alimentos	Alimento que puede tomar	Alimento que NO debe tomar
Legumbres	ninguna	- Lentejas, chauchas, garbanzos
Cereales	- Cereales cocidos y secos sin adición de leche o lactosa - Papillas de cereales (no lacteadas) - Galletitas saladas, -Macarrones, spaguetis, arroz	- Cereales o panes que contengan leche - Galletas con leches
Leche y productos lácteos	- Fórmulas basadas en proteínas de soja	- Leche humana - Leche de vaca o cabra o cualquier otra procedencia animal en cualquier forma: entera, caseinaza, sólidos de leche seca, lactosa - Crema, mantequilla, todos los quesos, yogurt - Mantecados, helados, chocolate,
Carne y pescado	- Carnes sin condimentar - Pescado huevos	- Hígado, páncreas, sesos, o cualquier tipo de vísceras -Carnes y pescados elaborados con crema o pan
Grasas	- Aceites vegetales, (soja, oliva, girasol) - Aceitunas y frutos secos - Margarina que contenga leche	- Mantequilla, nata líquida - Margarina que contenga leche
Frutas y verduras	- Cualquier fruta fresca - Cualquier fruta envasada o desecada (salvo que esté elaborada con lactosa) - Zumo de frutas - Todas las verduras (menos los guisantes) -papas	-Cualquier fruta elaborada con lactosa -Guisante, verduras elaboradas con lactosa -La mayor parte de las marcas de purés instantáneos
Sopas	-Sopas claras - sopas de verduras (que no contengan guisantes) -Sopas cremosas elaborados con sustitutos lácteos citados	-Sopas cremosas -Sopas preparadas comercialmente que contenga leche
Postres	-Helados de agua y frutas -Gelatinas -Pasteles y pastas hechos con elementos permitidos	-Mantecado, leche merengada, helados, flan -La mayoría de pasteles, pastas y tratas comerciales
Misceláneas	-Palomitas de maíz (sin manteca) -Azúcar, miel, -Bebidas gaseosas, colas, café, chocolate (no lacteado) -té, sal.	-Caramelos, *toffees*, chocolate con leche -Panes elaborados con leche -Galletitas que contengan leche

Hiperplasia Suprarrenal Congénita

Se trata de un grupo de enfermedades de carácter autosómico recesivo, con una incidencia aproximada de 1/12000 recién nacidos, ocasionadas por un defecto en alguna de las cinco enzimas que intervienen en la esteroidogénesis adrenal en la corteza de la glándula lo que da por resultado producción insuficiente de cortisol y en algunos casos producción insuficiente de aldosterona.

El bloqueo en la acción de alguna de las cinco enzimas produce una disminución de la síntesis de cortisol y secundariamente aumento de la secreción de ACTH.

Las glándulas suprarrenales se agrandan pero continúan producido cantidades deficientes de cortisol y estimulando la síntesis de otros esteroides (alguno de los cuales son hormonas virilizantes) que darán lugar a diversas manifestaciones clínicas.

Las enzimas responsables de dicha patología son:

- 21-alfa-hidroxilasa
- 11-beta-hidroxilasa
- 3-beta-hidroxiesteroide deshidrogenada
- 17-alfa hidroxilasa/17-20 liasa
- STAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein)

El déficit de 21-hidroxilasa es la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita constituyendo aproximadamente entre el 90 a 95 % del total siendo la 17-alfa-hidroxi progesterona el principal precursor que se acumula en sangre y por esta razón es el parámetro bioquímico de elección para la detección de HSC en el programa de pesquisa neonatal.

El déficit de 21-hidroxilasa posee distintas formas de presentación dependiendo del grado de afectación de la enzima y del tipo de mutación pudiendo clasificarse en forma clásica (con sus variantes perdedora de sal o virilizante simple) y la forma de presentación tardía o no clásica.

En la forma clásica produce pseudohermafroditismo femenino y en un 75% se asocia a compromiso mineralocorticoideo produciéndose el síndrome de perdida salina caracterizado por mal progreso de peso, rechazo alimentario, vómitos, deshidratación hiponatrémica con hiperkalemia determinando irritabilidad o letargo, shock y si no se trata, la muerte.

Es fundamental el diagnóstico temprano sobretodo en varones en los que no hay genitales ambiguos y sí pueden tener la pérdida salina.

En un 25% de los casos no hay pérdida salina y sí genitales ambiguos en la mujer y macrogenitalismo progresivo (pseudopubertad precoz en los varones).

Tratamiento

Se basa en la administración de la o las hormonas faltantes. En los pacientes que presentan la forma perdedora de sal se busca corregir tanto el déficit glucocorticoideo como mineralocorticoideo con hidrocortisona y 9 fluorohidrocortisona, en tanto que en la forma virilizante simple se utiliza solamente hidrocortisona.

Las niñas recién nacidas con virilización de los genitales pueden necesitar corrección quirúrgica la cual se efectúa en etapas con una primera intervención idealmente antes de los 2 años de edad.

Seguimiento

Se debe realizar con controles periódicos clínicos y de laboratorio con dosajes séricos de 17-hidroxiprogesterona y renina para poder realizar el ajuste adecuado de la dosis.

Los controles clínicos se realizan cada mes los primeros 6 meses, luego cada 2 meses el segundo semestre y posteriormente cada 3 meses.

Los laboratorios: solicitamos ionograma en las hiperplasias clásicas (perdedora de sal) de forma frecuente casi en cada control los primeros meses para ajustar la dosis del Mineralocorticoide y de Clorururo de Sodio. La 17 Hidroxiprogesterona se solicita según el examen clínico.

Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito primario es debido a una producción insuficiente de hormona tiroidea por la glándula. Los pacientes que no se detectan y tratan precozmente en los primeros días de vida presentan retardo mental, grados variables de retardo de crecimiento, alteraciones neurológicas así como los síntomas clásicos de hipometabolismo del hipotiroidismo (llanto ronco, macroglosia, ojos abotagados, labios gruesos, piel seca y fría, bradicardia, hipotermia, letargo, ictericia prolongada, hernia umbilical y distensión abdominal, etc.).

El marcador más sensible para el hipotiroidismo primario es la elevación de TSH en sangre en papel de filtro especial. Si el resultado es patológico debe localizarse inmediatamente al bebé para reconfirmar el diagnóstico con los dosajes de TSH y T4 en suero e iniciar el tratamiento.

Si la reconfirmación se dilata (por no tener disponibles laboratorios que informen sus resultados en pocas horas), es aconsejable iniciar el tratamiento inmediatamente hasta que se obtengan los dosajes: Si se confirma el hipotiroidismo se continúa y si no lo fuera se suspende. El tratamiento debe iniciarse idealmente a los 15 días de vida.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es alcanzar rápidamente valores normales de TSH y de T4 y mantenerlos dentro de los valores de referencia para la edad.

La dosis de inicio de Levotiroxina es de 12-15 mcg/Kg de peso en los bebés con peso normal. Debe administrarse la dosis total y no empezar con dosis menores e ir aumentando gradualmente. Los bebés de bajo peso, se pueden manejar muy bien en dosis de 10-12 mcg/kg/día.

El primer examen de control debe hacerse entre las 4 a 6 semanas después del inicio del tratamiento ya que antes del mes la hormona tiroidea no está aún equilibrada. Durante las primeras semanas el organismo tiene que replecionar sus deficientes reservas de T4 en los tejidos y en el suero.

Seguimiento

El control clínico se realiza de manera mensual el primer semestre, cada 2 meses el segundo semestre de vida, y luego cada 3 meses hasta los 6 años. El control de laboratorio se realiza cada 2 meses el primer año de vida. Si hay que modificar la dosis el control debe hacerse entre las 4 y 6 semanas siguientes para confirmar su normalización.

Una evolución exitosa en los hipotiroideos congénitos está en relación directa con la precocidad del tratamiento y con el nivel de T4 durante su seguimiento.

Pesquisa Neonatal: Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC)

Elisa Vaiani, Sandra Tilitzky, Viviana Herzovich,
Gustavo Dratler, Juan M. Lazzatti, Alejandra Ribas,
Eduardo Chaler, Marco Rivarola, Alicia Belgorosky.
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA
HOSPITAL PROF. DR. JUAN P. GARRAHAN. BUENOS AIRES.

Se denomina Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC), a un grupo de enfermedades ocasionadas por un defecto genético en alguna de las cinco enzimas involucradas en la esteroidogénesis adrenal. Es una de las causas mas frecuente de error congénito del metabolismo.

La pesquisa neonatal está enfocada en la detección temprana del defecto enzimático más frecuente: la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, que da cuenta del 90- 95% de los casos de HSC. La deficiencia de esta enzima produce un defecto en la síntesis de cortisol y frecuentemente también de aldosterona. Cuando la actividad de una enzima de la esteroidogenesis es nula o disminuida se acumulan los metabolitos precursores .En el caso de la deficiencia de 21 OHlasa el metabolito que aumenta entre otros es la 17 OH-Progesterona el cual es un sensible marcador diagnostico. Por lo tanto el diagnóstico se realiza midiendo niveles elevados de 17- hidroxi- progesterona (17OH-P) en sangre (pesquisa) y sérica (confirmatorio) El estudio se completa con la detección del defecto molecular del gen que codifica a la enzima 21-hidroxilasa (CYP 21) en el DNA geonómico obtenido de linfocitos de sangre periférica.

Herencia

El modo de herencia es autosómico recesivo

Incidencia

La incidencia de HSC basada en la detección por screening varía según las diferentes poblaciones siendo el rango muy variable: de 1/21270 en Nueva Zelandia a 1/5000 recién nacidos vivos en Arabia Saudita. En EEUU la incidencia es de 1/15981 y en Europa 1/14970 recién nacidos vivos.(1) En Argentina (BsAs): 1/8937. (2)

Fisiopatología

La deficiencia de 21-OHlasa resulta en una deficiente producción de cortisol y también de aldosterona en las formas más severas. Esta deficiencia de cortisol en la vida fetal temprana, lleva a un aumento en la secreción de CRH y ACTH, por falta de la retro-alimentación negativa hipotalamo-hipofisaria. Los niveles incrementados de ACTH llevan a una estimulación e hiperplasia de la corteza adrenal, con el consiguiente exceso de secreción de los precursores androgenicos previos al bloqueo .Estos precursores androgenicos que se metabolizan a andrógenos más potentes no afectan la diferenciación sexual de los fetos masculinos pero si de los fetos femeninos ocasionando ambigüedad genital. El exceso de andrógenos en el feto femenino evita la formación separada de los canales uretral y vaginal originándose un seno urogenital Además, viriliza los genitales externos produciendo hipertrofia de clítoris, fusión de los repliegues labio escrotales y migración rostral del orificio uretral en grado variable (la virilización se cuantifica según escala de Prader en 5 grados, siendo el grado 5 masculinizacion completa). Los genitales internos femeninos se desarrollan normalmente (útero, trompas, ovarios).

La aldosterona es esencial para mantener la homeostasis del sodio. En ausencia de la misma se produce perdida principalmente renal de Na.

Formas clínicas de HSC por deficiencia de 21-OH lasa

Existe un amplio espectro de presentación clínica de la misma enfermedad dependiendo del grado de déficit de actividad enzimática. Las formas clásicas (objetivo de la pesquisa) se presentan en el periodo neonatal y pueden ser: a)formas con deficiencia grave de actividad enzimática o perdedoras de sal 75% de los casos (deficiencia de cortisol y aldosterona) y b)formas menos severas virilizantes simples 25 % de los casos (deficiencia de cortisol solamente).

La forma de presentación no clásica se manifiesta mas tardíamente en estos casos la actividad enzimatica esta levemente afectada .El diagnostico de esta forma de presentación no es por el momento objetivo de la pesquisa neonatal

Manifestaciones clínicas

Los recien nacidos (RN) con la forma clásica perdedora de sal desarrollan entre los 7- 30 días de vida la "crisis adrenal". Clínicamente se manifiesta por mala actitud alimentaria, pobre ganancia ponderal, vómitos, diarrea, deshidratación, letargo. Es característica la presencia de hiponatremia e hiperkalemia. En caso de no recibir tratamiento adecuado, la evolución es hacia el shock hipovolémico y la muerte. Las niñas afectadas presentan ambigüedad genital con diferente grado de virilización. Los varones afectados presentan genitales normales al nacer por lo que la sospecha diagnostica en general se hace tardíamente cuando presentan la crisis adrenal

En las formas clásicas virilizante simple no se produce la crisis adrenal.

Las niñas presentan ambigüedad genital y los varones genitales normales. En estos últimos el diagnóstico suele hacerse durante la infancia por presentar signos de pubertad precoz (signos puberales con testículos chicos).

La forma de presentación no clásica se manifiesta mas tardíamente (con pubarca precoz), o en la adolescencia (con hirsutismo y oligomenorrea en las niñas).

Mortalidad

La tasa de mortalidad en RN de la forma perdedora de sal no detectada por pesquisa fue del 11,9%, cinco veces mayor a la de la población general en un estudio realizado en Hungria(3).

En los países desarrollados se ha reportado una tasa de mortalidad del 4%.(4)

Objetivos de la pesquisa de HSC

Prevenir la crisis adrenal por pérdida salina (hiponatremia, hiperkalemia severas) con riesgo de shock hipovolémico y muerte o por stress (cirugías, accidentes).
Prevenir las asignaciones erróneas de sexo masculino en niñas Recién Nacidas (RN) virilizadas.
Prevenir los daños físicos y emocionales por el exceso de andrógenos pubertad precoz, baja talla adulta).

Requerimientos del laboratorio para la Pesquisa de HSC

Las muestras de sangre en papel deben procesarse dentro de las 48 de recibidas, y los resultados deben estar dentro de los 10 días de obtenida la muestra.
Los resultados de 17 OH Progesterona se expresan en nanomoles/litro de sangre (nM sangre).

Cada laboratorio debe obtener tener sus valores normales para edad gestacional y/o peso y segun método utilizado

Método utilizado para el Programa Nación: UltramicroElisa TECNOSUMA desarrollado en Cuba. En la

experiencia del laboratorio de Pesquisa del Hospital Garrahan con este método utilizamos un *límite de corte de 105.7 nM sangre (P99) para RN de termino* (*). A pesar de la conveniencia de obtener valores de corte ajustados al peso y/o edad gestacional para RN de pretérmino para reducir la excesiva tasa de rellamados, no pudimos establecerlo dado que el rango de cuantificación de la metodología resulta estrecho para estos fines. Del mismo modo, no hemos podido obtener un segundo valor de corte, de utilidad para categorizar el resultado obtenido como de alerta moderada o extrema (sobre los cuales diseñar un algoritmo diferencial de respuesta).

(*) Obtenido como el percentil 99 de 844 niños no afectados, nacidos a término (EG: 38,5 ± 2,5 semanas y peso: 3213,4 ± 628,2 gr.), de ambos sexos.

Pesquisa HSC en RN de término (RNT : >37 semanas)

La muestra en papel de filtro debe tomarse idealmente al 3º día de vida (entre las 48- 72hs del nacimiento), tratando de que sea cómo máximo, dentro de la 1º semana de vida.

Si el valor de 17-OH-P en papel de filtro excede el valor de corte utilizado en el laboratorio se debe recitar al paciente, valorarlo clínicamente: mala progresión ponderal, genitales: (presencia de ambigüedad genital, hipertrofia de clítoris, erecciones frecuentes, ausencia de testículos, hiperpigmentación) y realizar extracción de sangre para ionograma. Si todo lo anterior es normal existen bajas sospechas de afectación y se debe tomar una 2da muestra en papel. Si el bebe es varón (genitales externos masculinos con testículos en bolsa) se deberá establecer alerta pediátrico (control de peso e ionograma). Si la progresión de peso es pobre realizar ionogramas diarios .Si tiene buena progresión de peso realizar ionogramas a los 7, 10 y 14 días de vida postnatal) mientras se espera el resultado de la 2da muestra.

Si la 1ra muestra o 2da muestra es patológica y en caso de presentar en cualquier momento hiponatremia e hiperkalemia, junto con alguno de los signos clínicos que orienten al diagnóstico de HSC existen altas sospechas de ser afectado. Deberá permanecer internado y previo inicio del tratamiento se realizará extracción de sangre para dosar 17OHP y renina plasmática. Iniciar tratamiento con hidrocortisona 20 mg en push (IM o EV), y luego administrar la misma dosis repartida cada 4 hs EV durante las primeras 48 hs. Debe realizarse control clínico estricto y de ionograma cada 8 a 12 hs. Una vez compensado se continuará el tratamiento con dosis sustitutivas de hidrocortisona, mineralocorticoide y extra sal.

Son importantes para la confirmación diagnóstica, los dosajes séricos hormonales (con metodo extractivo) previo al inicio del tratamiento. Los resultados de 17OHP de la pesquisa neonatal no son específicos y deben siempre reconfirmarse con valores en suero.

En caso de no contar con la posibilidad de realizar dicho dosaje en forma local, se recomienda centrifugar la muestra, separar y almacenar el suero y trasladarlo en forma refrigerada (hielo seco) lo más pronto posible. Contactarse con centro especializado para asesoramiento.

Pesquisa HSC por deficiencia 21-OH lasa en RN PreTérmino (RNPT < 37 semanas)

La mayoría de los RN PT < 37 semanas de edad gestacional, se encuentran internados al momento de realizar la 1º toma de muestra para la pesquisa neonatal. Se recomienda realizar la misma entre los 2- 5 días de vida (48- 120 hs del nacimiento), previo a cualquier transfusión (5).

Se recomienda una 2º toma de muestra en papel de filtro en todos los RNPT, alrededor de los 14 días de vida como precaución, en caso de que la madre o el RN hayan recibido tratamiento con dexametasona, que podría descender los niveles de 17-OH-P, y arrojar un resultado falsamente negativo.

El resultado de esta 2º muestra de pesquisa, puede no estar disponible en el momento del alta del paciente, por lo que es importante el alerta del pediatra y de la familia para reclamar este resultado.

En los RNPT, se usan valores de referencia de 17-OH-P, ajustados a edad gestacional y/o peso al nacimiento, por lo que es de fundamental importancia, la consignación de estos datos en la tarjeta de pesquisa neonatal; En este grupo tener en cuenta los falsos positivos en pacientes críticamente enfermos y los falsos negativos por tratamiento corticoideo.

En caso de ser la pesquisa patológica se procederá igual que en el recién nacido de término.

Falsos positivos

Los RN pretérmino tienen normalmente niveles mas elevados de 17 OHP así como otros esteroides que interfieren en la medición, aumentando falsamente los niveles de 17 OHP, por este motivo cada laboratorio debe tener un límite de corte según edad gestacional.

En los enfermos críticos también suelen obtenerse niveles elevados de 17OHP. Por lo tanto si el bebe no tiene signos clínicos que sugieran el diagnóstico de HSC y tiene pesquisa 17-OH-P patológica probablemente no se deba a HSC. En estos casos, se sugiere repetir la pesquisa en papel de filtro cada 2 semanas. En pacientes no afectados de HSC, los valores de 17-OH-P, disminuyen a lo largo del tiempo, no así en los pacientes con HSC, en quienes se observa aumento de los mismos. En caso de que el RN requiera ser transfundido, tratar de tomar la muestra previamente o en su defecto, 4 días luego de la transfusión.

Falsos negativos

El tratamiento con corticoides a la mama y/o al bebe provoca un descenso de los esteroides adrenales originando falsos negativos por eso es importante consignar en la tarjeta si recibió tratamiento pre- natal y/o post- natal con corticoides, dosis recibidas y fecha de la última dosis.

Recordar que la HSC es una enfermedad compleja y su diagnóstico y tratamiento deben realizarse en el contexto de un equipo multidisciplinario con experiencia en esta patología.

Bibliografía

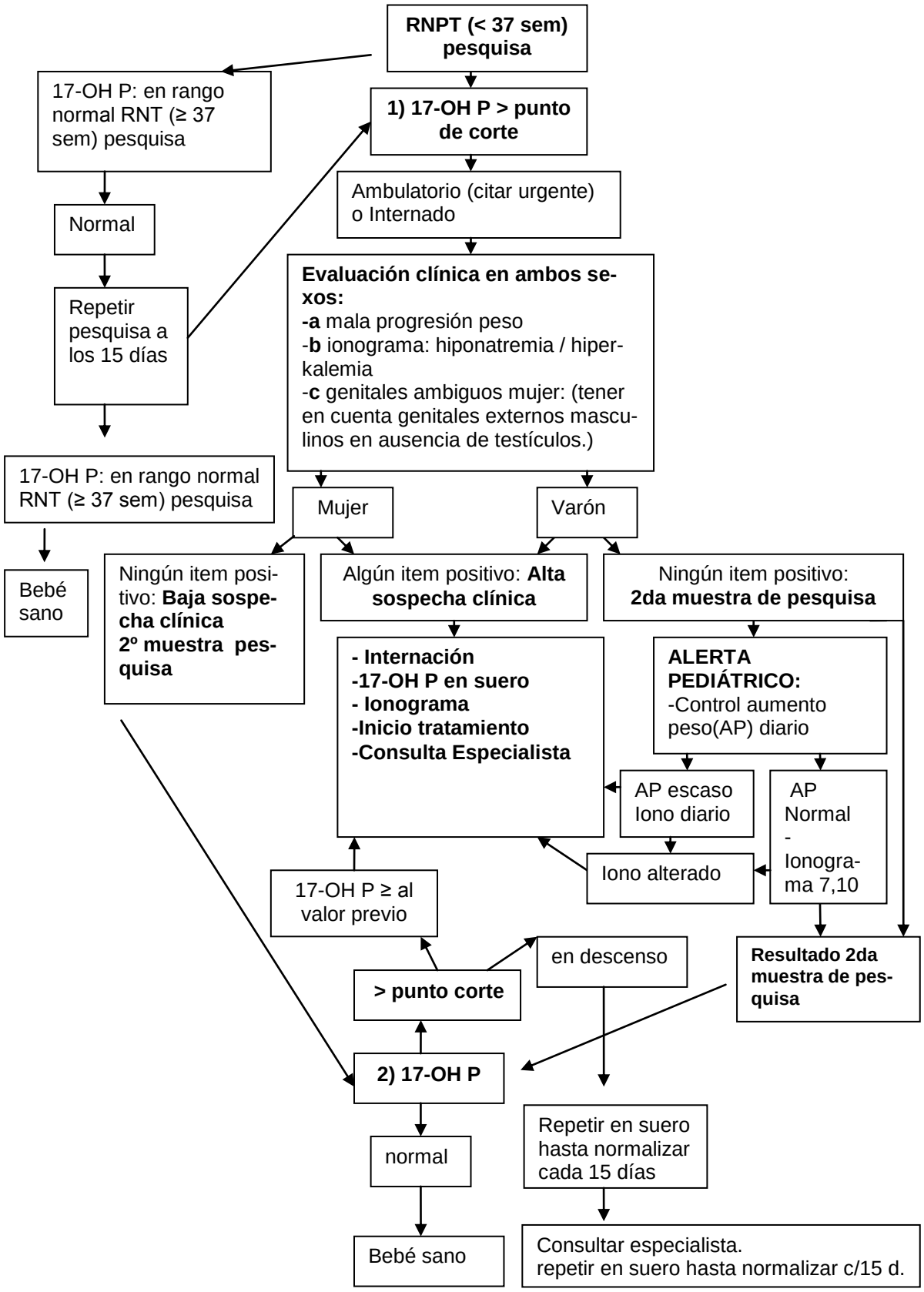
1. *Pediatrics*, 2006; 118, e 934-963.

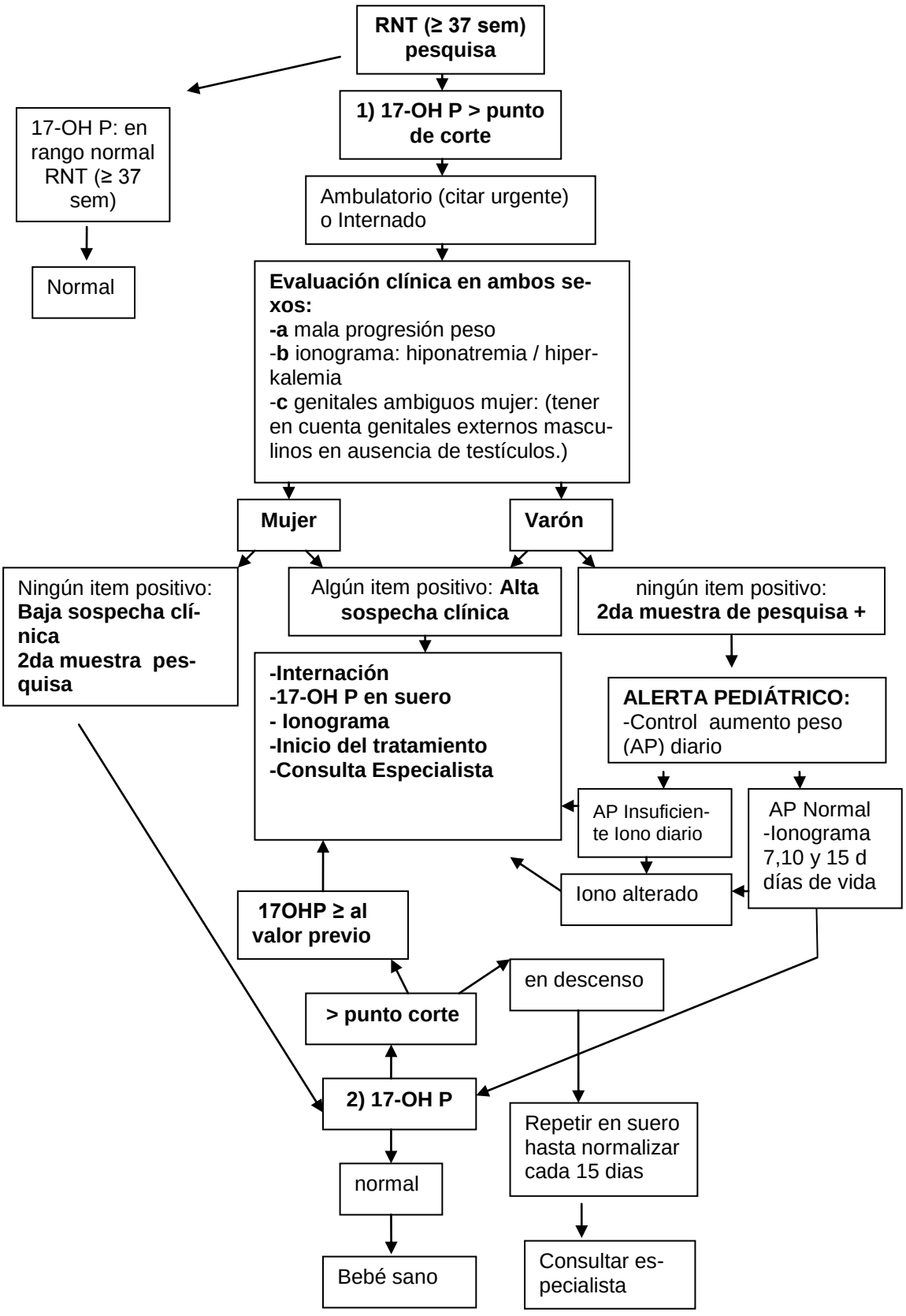
2. J. Pediatr Endocrinol Metab., 2008, 21, 73-78.

3. J Clin Endocrinol.Metab,2001, 86, 2958-64.

4. *Horm Res* 2007; 67, 284-291.

5. *Horm Res* 2001, 55, 201-205


RNPT (< 37 sem) pesquisa
17-OH P: en rango normal RNT (≥ 37 sem) pesquisa
1) 17-OH P > punto de corte
Normal
Ambulatorio (citar urgente) o Internado
Repetir pesquisa a los 15 días
Evaluación clínica en ambos sexos:
-a mala progresión peso
-b ionograma: hiponatremia / hiperkalemia
-c genitales ambiguos mujer: (tener en cuenta genitales externos masculinos en ausencia de testículos.)
17-OH P: en rango normal RNT (≥ 37 sem) pesquisa
Mujer
Varón
Bebé sano
Ningún item positivo: Baja sospecha clínica
2º muestra pesquisa
Algún item positivo: Alta sospecha clínica
Ningún item positivo:
2da muestra de pesquisa
- Internación
-17-OH P en suero
- Ionograma
-Inicio tratamiento
-Consulta Especialista
ALERTA PEDIÁTRICO:
-Control aumento peso(AP) diario
AP escaso Iono diario
AP Normal - Ionograma 7,10
Iono alterado
17-OH P ≥ al valor previo
en descenso
Resultado 2da muestra de pesquisa
> punto corte
2) 17-OH P
normal
Repetir en suero hasta normalizar cada 15 días
Bebé sano
Consultar especialista.
repetir en suero hasta normalizar c/15 d.


RNT (≥ 37 sem) pesquisa
17-OH P: en rango normal RNT (≥ 37 sem)
Normal
1) 17-OH P > punto de corte
Ambulatorio (citar urgente) o Internado
Evaluación clínica en ambos sexos:
-a mala progresión peso
-b ionograma: hiponatremia / hiperkalemia
-c genitales ambiguos mujer: (tener en cuenta genitales externos masculinos en ausencia de testículos.)
Mujer
Varón
Ningún item positivo: Baja sospecha clínica
2da muestra pesquisa
Algún item positivo: Alta sospecha clínica
ningún item positivo: 2da muestra de pesquisa +
-Internación
-17-OH P en suero
- Ionograma
-Inicio del tratamiento
-Consulta Especialista
ALERTA PEDIÁTRICO:
-Control aumento peso (AP) diario
AP Insuficiente Iono diario
AP Normal -Ionograma 7,10 y 15 d días de vida
Iono alterado
17OHP ≥ al valor previo
en descenso
> punto corte
2) 17-OH P
Repetir en suero hasta normalizar cada 15 dias
normal
Bebé sano
Consultar especialista

PESQUISA NEONATAL EDÓCRINO METABÓLICA

El Laboratorio de Pesquisa Neonatal

Modelo de planilla: Listado de pacientes.

LABORATORIO DE PESQUISA NEONATAL

Listado de Pacientes - Derivado por:

……

(Ejemplo de la planilla que se puede armar para el control)

Nº de Muestra	Fecha Nac	Fecha Extracc.	Fecha. Recep.	Fecha Proceso	Nombre del Paciente	Repet.	Domicilio	Barrio	Localidad	DNI Madre	Análisis	Resultado

Modelo de planilla: Control de procesos bioquímicos.

LABORATORIO DE PESQUISA NEONATAL

Balance de Técnicas

(Ejemplo de la planilla que se puede armar para el control de los procesos bioquimicos)

Técnica:	**TSH**				**Proveedor**	NNNNNN
FECHA	**Cantidad de Placas**	**Nº de Lote**	**Nº de Curvas**	**Nº de Determinaciones**	**Nº de Repeticio-nes**	**Nº de Recitacio-nes**
15/08	*2*	*0601001*	*2*	*160*	*4*	---
17/08	*1*	*0601001*	*1*	*---*	*82*	----
22/08	*1*	*0601001*	*1*	*81*	*1*	---
28/08	*2*	*0601001*	*2*	*125*	*39*	------
Total	*6*	*0601001*	*6*	*366*	*126*	----
Septiembre						
07/09	1	*0601001*	1	80	-	-

Planilla para presentación de Valores de corte de 17 OHP

RN Término (≥37 semanas)

Grupo Días de Vida (T.M.)	Peso < 2500			Peso ≥ 2500		
	N	P:97,5	P 99,0	N	P:97,5	P 99,0
0 -1						
2 – 3						
4 – 6						
7 - 10						
11- 20						
> 21						

RN Pre-Término (< 37 semanas)

Grupo Días (T.M)	Peso < 2000			Peso ≥ 2000		
	N	P:97,5	P 99,0	N	P:97,5	P 99,0
0-1						
2 – 3						
4 – 6						
7 - 10						
11- 20						
> 21						

T.M: Días de vida al momento de Toma de Muestra

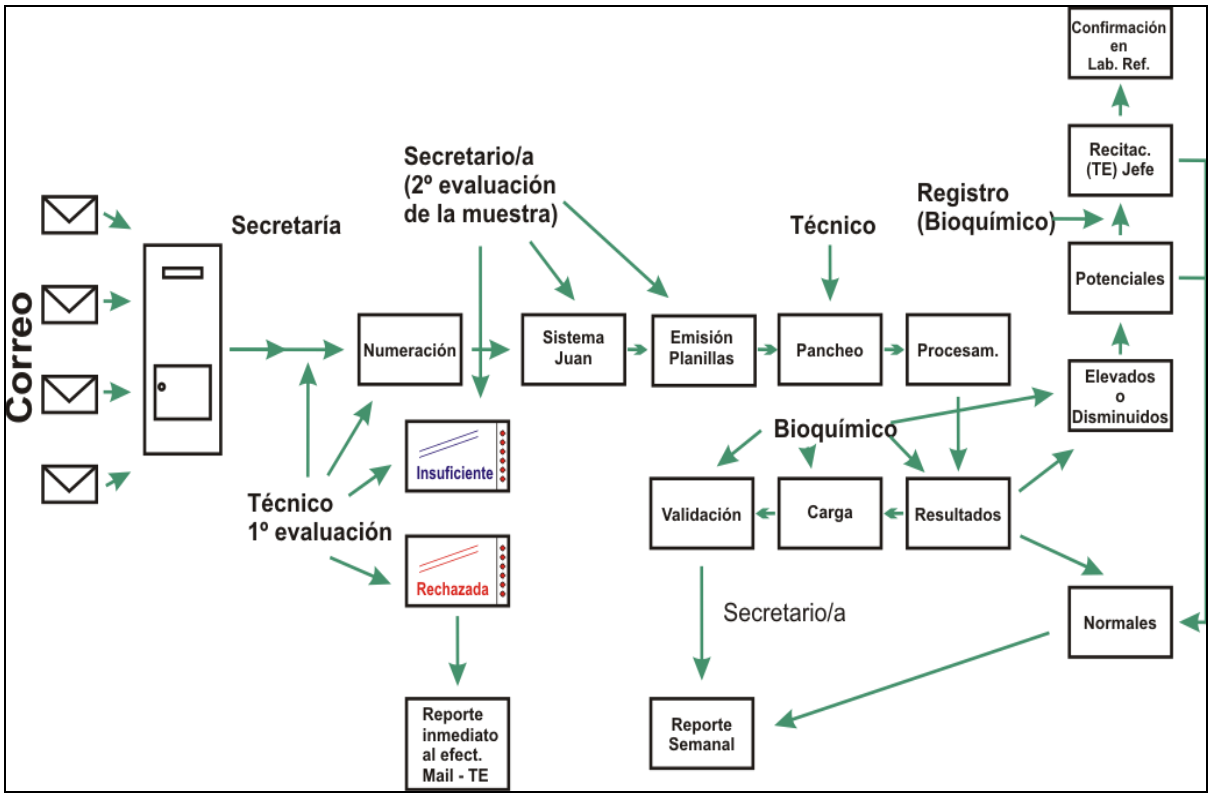
N: Cantidad de RN para esos Grupos

En Base de Datos planilla Excel: 1) opción Datos- Filtro: armar Grupos

2) Calcular en Estadísticos Función Percentil para esos valores (97.5 y 99).

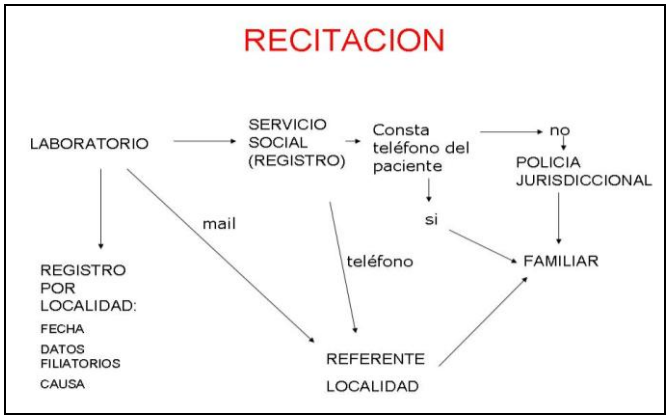
Sirve de Modelo para TSH, PKU, Galactosa

Organización interna de los procesos del laboratorio del Programa de Pesquisa Neonatal de Entre Ríos (*«Programa Juan»*)



Flujograma para Recitaciones

Programa de Pesquisa Neonatal, Provincia de Corrientes



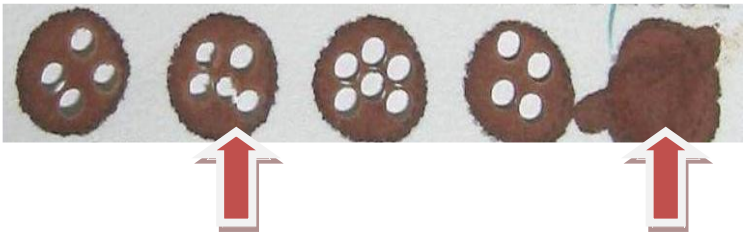
Laboratorio de Pesquisa Neonatal

Manual de procedimientos técnicos

Bqca. Ana María Ebrecht

Extracción de las muestras, factores a considerar

Las perforaciones de los círculos debe ser parejas y estos tratar de que no estén próximos.



Perforaciones en el extremo o cerca de otros círculos NO sirven, son causas de errores

En el caso de TSH, PKU, 17 OH, se puede realizar una perforación, y luego durante el proceso de elución se puede cargar por duplicado

Tener en cuenta que: Trabajar con pocas cantidades de muestra se corre el riesgo de demorar el proceso de solicitud de una nueva muestra con sus consecuencias.

Procesos analíticos del laboratorio

Particularidades sobre las Metodologia para el análisis de muestras en pesquisa Neonatal

Las determinaciones en pesquisa neonatal en general se basan en inmunoanalisis,

Existen ciertos factores a tener en cuenta. Conceptos como Sensibilidad, Especificidad, deben ser bien interpretados por el laboratorio en la toma de decisiones para escoger un método en pesquisa neonatal , sumado a ello relación Costo beneficio.

En la actualidad las técnicas se desarrollan de manera manual o automatizadas, dependiendo muchas veces del volumen de pacientes.

Las manuales a pesar de ser mas trabajosas mitigaron el impacto negativo del envio de muestras a grandes centros, beneficiando el tiempo de obtención de resultados en pesquisa neonatal.

En ambos casos siempre se debe tener en cuenta que, la falta de interpretación en los protocolos conduce a errores con consecuencias en disminución de la sensibilidad aumentando de la imprecisión en niveles de concentraciones bajas.

Se debe analizar profundamente los protocolos propuestos por el fabricante y desarrollar el ensayo en función de la mejor relación costo-beneficio y mantener las condiciones operativas en el tiempo; y realizar siempre los controles de calidad tanto internos como externos para validar los procesos.

Muchas veces las situaciones propias de cada profesional conduce a tomar decisiones modificando u otras vías alternativas en las técnicas, sin tener en cuenta los factores que afectan a reactivos, calibradores, controles o muestras y por consiguiente, a los resultados clínicos.

Factores como temperatura del medio ambiente de trabajo influye, las variaciones a que son expuestos los insumos dentro del laboratorio están en el rango de 4 a 37 (desde interior de heladera a medio ambiente, recordar conceptos básicos como equilibrio termodinámico, que tanto reactivos, calibradores o estándares, controles de calidad y las muestras de los pacientes en los laboratorios clínicos también se ven afectados produciéndose evaporaciones o acumulación de agua de condensación..

Las temperaturas más controlables en el laboratorio están en el rango de 4 - 8 °C y a 37 °C, en un baño de agua termostatizado controlado su temperatura interior de manera homogénea.,

Es conveniente revisar los protocolos del fabricante y observar si esta expresado la variación de la sensibilidad, los valores de las respuestas y los resultados de las concentraciones obtenidas cuando se realiza el proceso entre las diferentes temperaturas del rango propuesto.

Los instrumentos automatizados a Temperatura Ambiente, están regulados a una determinada temperatura de incubación, no ocurren demasiados problemas, pero si la reacción se desarrolla a temperatura ambiente y, por supuesto, a la presión atmosférica, la situación se complica en la reproducibilidad de los resultados por causa de la evaporación, cuando se procesa una misma alícuota de control de calidad o muestra, en días y temperaturas diferentes y no ocurre lo mismo con respecto a la precisión, cuando se procesan los calibradores, los controles o las muestras por duplicado.

Los duplicados de cada par de calibradores, controles de calidad o muestras pueden ser muy precisos entre ellos en los diferentes días, pero se obtienen desvios entre los diferentes ensayos, cuando la misma alícuota es procesada en diferentes días, producto de la evaporación de las mismas.

Durante las eluciones de las muestras se puede tener la precaucion de guardar alícuotas (eluato) almacenada en la heladera o freezer, cada vez que requiera realizar una nueva calibración, el seguimiento de los valores de los controles de calidad o la confirmación del valor de la dosis de la muestra de un paciente serán más similares.

Las muestras y otros insumos siempre se ven afectados por mal almacenamiento.

Si la temperatura ambiental del laboratorio está regulada a 23 °C por aire acondicionado con frío o con calor, deberán estar alejadas tanto muestras como insumos de las corrientes del aire de baja humedad que son generadas.

Esta situación en la conservación de los controles de calidad, no es patrimonio de las técnicas inmunoanalíticas y puede ser extensiva a cualquier técnica de química clínica.

En el glosario se desarrollan otros factores a tener en cuenta y que afectan las técnicas basadas en la metodología ELISA.

Si bien la sensibilidad y la especificidad son factores a tener en cuenta, es importante destacar que estas metodologías solo nos informaran alta probabilidad de estar con una determinada patología, siempre se debe recurrir a confirmar con otra metodología, la cual corrobora los conceptos antes mencionados.

Procesos pos-analiticos

Consideraciones especiales sobre el Punto de Corte

En concordancia con la práctica internacionalmente aceptada, para la interpretación de los resultados de las determinaciones, cada laboratorio de pesquisa neonatal, debe establecer y ajustar periódicamente su propio nivel de corte.

El punto de corte se establece en base en la distribución de valores obtenidos en un número suficiente de determinaciones (alrededor de 2.000).

Es necesario ajustar el nivel de corte al menos cada seis (6) meses y necesariamente cada 20.000 nuevas determinaciones.

Si el punto de corte es muy bajo, se produce un número de rellamadas muy elevado, lo cual produce un excesivo nivel de falsa alarma en la población. Esto incidirá negativamente en el desarrollo del programa.

Si el punto de corte es muy alto, permitirá que se escapen de la detección un número de hipotiroideos mayor al 3% del total de los mismos.

El punto de corte debe fijarse por debajo de todos aquellos valores que habiéndose considerado como sospechosos en la pesquisa, resultaron falsos positivos en la confirmación.

Del mismo modo el punto de corte debe situarse por encima de los valores que resultaron negativos en la confirmación.

El número de recitaciones que genere el punto de corte debe ser lo suficientemente baja para no producir excesiva molestia en los pacientes y usuarios del servicio.

Un valor "*borderline*" detectado en la pesquisa deberá ser analizado ya sea por su historia clínica si estuvo internado o si es paciente ambulatorio.

En estos casos el método esta detectando alguna falla en los procedimientos preanaliticos (Contaminaciones, Uso de Alcohol iodado, Medicamentos etc.) (Ver en sección Anexos, pág 48, Control de calidad.)

Para el informe es aconsejable expresar:

NORMAL: valores menores al límite de corte.

Repetir Prueba o muestra: cuando el resultado fue dudoso: valores que caen en la zona del limite de corte y / o mayores luego de serán recitados para confirmar por otro método.

Consideraciones bioquímicas-analíticas para el diagnóstico médico

TSH Neonatal

Solo se realiza la detección del Hipotiroidismo Congénito Primario, mediante la determinación del nivel de concentración de hormona estimulante del tiroides (TSH), presente en la muestra seca de sangre periférica impregnada en papel absorbente calibrado.

Punto de Corte de normalidad

Antes de fijar el punto de corte es necesario tomar en cuenta las siguientes consideraciones: para hipotiroidismo

En todo caso los hipotiroideos detectados no deben ser menores al 97% del total existente en la población, ya que se conoce a nivel internacional que es posible que un 3% de hipotiroideos se escapen a la detección.

Debido a las variaciones que experimentan los niveles de TSH en los primeros días de vida, se considera < 12 uUl/ml (10 uUI/ml sangre), como límite de normalidad, desde las 40 hrs de vida del recién nacido.

El punto de corte se fundamenta en la experiencia obtenida a través del desarrollo del programa de pesquisa neonatal de HC, y a estudios controlados en otras investigaciones. Y realizando cálculos estadísticos (percentilos).

Se consideraron además las especificaciones propias establecidas para los reactivos utilizados por

los organismos internacionales.

Interpretación de resultados

El examen con valor al punto de corte (< 11 uUI/ml de TSH neonatal) con la técnica UMELISA en sangre recogida en tarjeta de papel filtro, será considerado normal.

Aquellos exámenes con niveles superiores al punto de corte, después de repetir el estudio usando la misma muestra en sospecha, serán considerados dudosos o positivos y se solicitará una segunda muestra de sangre (1 ml de suero) y una nueva muestra en tarjeta citando al niño al Laboratorio, para confirmación diagnóstica.

En estos niños se efectuará determinación de: TSH, T4, T3 en suero, centigrafía o ecografía tiroídea (CT), edad ósea en radiografía de rodilla y examen clínico por especialista.

Se cataloga como HC a los pacientes con TSH en suero mayor a 10 uUI/ ml y T4 menor a 10 ug/dl, y/o una centellografía tiroidea alterada.

Causa de falsos-positivos

Muestra tomada precozmente (antes de las 40 horas de vida), en este caso evaluar el valor de corte. Realizar medidas de Capacitación y educación.

Exposición materna a medicación con hormona antitiroidea

Exposición del niño o la madre a yodo tópico (Tintura de yodo, povidona yodada)

La pesquisa Neonatal cualquier metodología, solo detecta H.Congenito

El Laboratorio de Pesquisa Neonatal esta en al obligación de solicitar la información y transmitir a la Red de Pesquisa la confirmación o el descarte del diagnóstico.

Fenilcetonuria (PKU)

Existen diversos métodos para su determinación en el período neonatal utilizando tarjeta de papel filtro, con diferencias en sensibilidad, especificidad y costo. Técnicas bacterianas, fluorométricas, colorimétricas, enzimáticos u otras.

Los métodos fluorométricos son usados en un gran número de laboratorios en el mundo.

Al inicio de los programas de pesquisa neonatal, el punto de corte de Fenilalanina era igual o menor a 4 mg/dL.

Debido al gran número de altas precoces y al aumento de casos positivos no detectados, se estableció un punto de corte de normalidad de 2 mg/dL de Fenilalanina, considerando la toma de la muestra desde las 24 hrs. de vida en el recién nacido.

Con esta práctica aumentó el número de falsos- positivos, pero disminuyó la probabilidad de falsos negativos.

Se ha demostrado estadísticamente, que tomar la muestra de sangre a las 12 horas de vida del recién nacido y considerando un punto de corte de normalidad de 4 mg/dL de Fenilalanina implica que un tercio de los niños portadores de PKU no serán pesquisados.

Si la muestra es tomada a las 24 hs de edad, se pierde el 1 0% de los casos y entre las 24 y 48 hs queda sin diagnóstico el 2.4% de los casos positivos.

Se determinó que descender el punto de corte de normalidad de Fenilalanina a 2 mg/dL, la tasa de

falsos-positivos aumenta de 1: 13 muestras; es decir por cada 13 muestras consideradas dudosas, un caso resulta positivo para PKU.

Causas de falsos-positivos

Muestra de sangre en papel filtro con doble gota

Muestra contaminada con soluciones alimentarlas u otros que contengan proteínas.

Recién nacido patológico o prematuro alimentados con fórmulas hiperproteicas (parenteral, enteral).

Muestra de sangre recogida en capilar y puesta en tarjeta papel filtro.

Causas falsos-negativos

Muestra de sangre en papel filtro insuficiente.

Muestra de sangre mal clasificada en procesamiento.

Datos del recién nacido falsos, imposibilidad en su pesquisa.

Muestra de sangre en papel filtro de recién nacido con tratamiento de antibióticos, y en que no se solicitó una 2da muestra.

Muestra tomada antes de los 7 días de la transfusión.

La muestra de sangre en papel filtro debe ser tomada desde las 40 horas de vida del recién nacido y el punto de corte de Fenilalanina debe ser igual a 2 mg/dl.

Se ha demostrado estadísticamente, que tomar la muestra de sangre a las 12 horas de vida del recién nacido y considerando un punto de corte de normalidad de 4 mg/dL de Fenilalanina implica que un tercio de los niños portadores de PKU no serán pesquisados.

Si la muestra es tomada a las 24 hs de edad, se pierde el 1 0% de los casos y entre las 24 y 48 hs queda sin diagnóstico el 2,4% de los casos positivos.

Errores comunes en los resultados de la pesquisa

Aunque muchos factores pueden incidir en la ocurrencia de errores, realmente la frecuencia de los mismos y su repercusión en la pérdida de casos afectados es baja.

En Estados Unidos la frecuencia de casos no detectados por errores del pesquisaje es de 1:500 000.

Dentro de las fuentes de errores más frecuentes se encuentran las siguientes:

Problemas en la fase de recolección de las muestras:

- Mala técnica de punción del talón
- Identificación inadecuada o recolección de datos en la tarjeta incompleta
- Recién nacidos no analizados, sobre todo las muestras de prematuros o recién nacidos que por algún problema de salud permanecen en el hospital o son trasladados a otros centros. En algunos casos los familiares se niegan a la toma de la muestra.
- Muestras que no llegan al laboratorio.

Problemas durante el procesamiento de la muestra en el laboratorio:

- Errores de lectura

- Errores de trascripción de datos
- Cambios de muestra
- Otros, que escapan al sistema de control de calidad del laboratorio

Problemas para la localización del caso dudoso

- Inadecuada recepción de los resultados
- Deficiencia en los mecanismos de localización de los casos positivos
- Causa de falsos negativos
- Prematuros (tomar la muestra en niños con menos de 35 semanas de gestación)
- Presencia de deficiencia de globulinaproteína ligadora- T4
- Hipotiroidismo Hipotalámico-Pituitario
- Errores de laboratorio preanalíticos, analíticos o post analíticos

Criterio para establecer diagnóstico de Hiperfenilalaninemia (HFA)

Fenilquetonuria Clásica (PKU):

Nivel de Fenilalanina plasmática > 20 mg/dl (> 1.200 umol/L) desde las 48 hrs. de vida, con dieta normal.

Presencia anormal de metabolitos en orina (después del mes de vida), con dieta normal ácido fenilpirúvico, ácido fenilacético, ácido fenilláctico).

Nivel de tirosina plasmática < 1 mg/dl (< 55 umol/L).

Presencia normal de derivados de biopterina.

Hiperfenilalaninemia Persistente (HFAP)

Nivel de Fenilalanina plasmática entre 4 - 19 mg/di con dieta normal.

Puede o no haber presencia de metabolitos en orina. Dependerá de la edad y nivel de Fenilalanina.

Tirosina plasmática: Normal.

Presencia normal de derivados de biopterina.

Hiperfenilalaninemia Benigna (Transitoria)

Niveles de Fenilalanina plasmática entre 4 - 10 mg/dl con dieta normal.

Tirosina sérica normal.

Presencia normal de derivados de biopterina.

El nivel se normaliza a los 2 - 6 meses de vida (< 2 mg/dl).

Deficiencia de Biopterina (Cofactor para el metabolismo de la tirosina)

Relación anormal entre biopterina y neopterina.

Nivel de Fenilalanina plasmática > 4 mg/dl.

Daño neurológico severo.

No responde a tratamiento nutricional.

En todo examen con nivel de Fenilalanina > 4 mg/dl, se debe descartar algún defecto del cofactor de la pterina o defecto de la actividad enzimática de dehidropteridina reductasa. Este punto es importante de ejecutar ya que existen HFA que no responden a tratamiento nutricional**.**

Todo niño con nivel de Fenilalanina mayor de 4 mg/dl debe ser incluido en el programa de seguimiento de PKU, pues requerirá de vigilancia alimentaria o tratamiento nutricional específico.

Control de Calidad en los Laboratorios de Pesquisa Neonatal

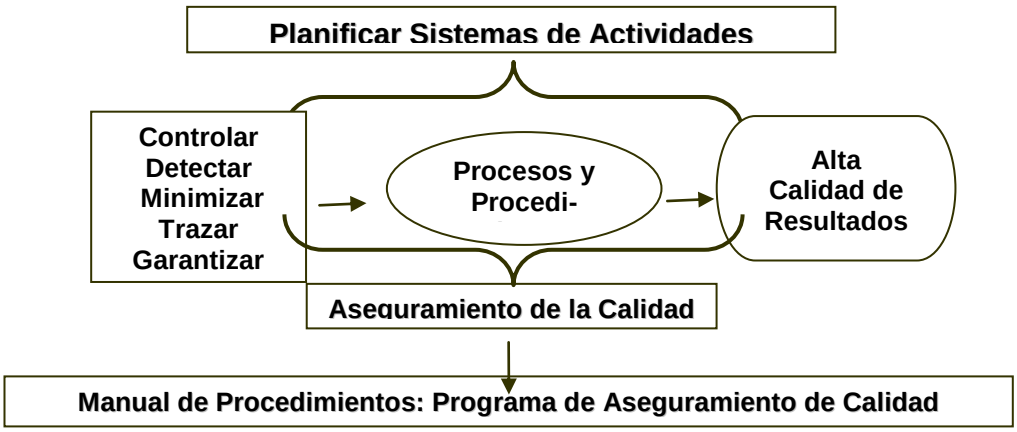
Bqca. Ana Maria Ebrecht

Sistema de Aseguramiento de la Calidad: Pesquisa Neonatal

Es el conjunto de acciones planeadas y sistemáticas necesarias para proporcionar confianza, en la calidad de los resultados obtenidos.

Este conjunto de Actividades debe formar parte del Manual de Procedimientos de todo Programa de Pesquisa Neonatal.

Esquema Integrado de las Actividades para realizar “Aseguramiento de la Calidad”



Este conjunto de actividades dentro del programa deben ser evaluadas mediante indicadores de desempeño que representarán en conjunto la evaluación final del proceso.

I. Control de Calidad en el Laboratorio de Pesquisa

Se entiende por Control de Calidad al conjunto de actividades previamente planificadas, con tendencia a controlar, detectar, minimizar, trazar, garantizar y asegurar que todos los procesos y procedimientos involucrados en el laboratorio se están ejecutando dentro de las especificaciones definidas para producir un resultado confiable.

Un programa de control de calidad debe estar diseñado de tal forma que todas las etapas del trabajo puedan ser valoradas, de manera cuantitativa o cualitativa, desde el ambiente, la toma de muestras, su recepción, el proceso analítico propiamente dicho y el reporte final de datos, con el objetivo de encontrar y disminuir errores analíticos para permitir la generación de datos de buena precisión y exactitud.

Para comenzar a realizar Control de Calidad, se debe:

- Definir los procesos (diagrama de flujo e identificar procesos.)
- Validar Métodos. (Redactar un protocolo de validación.)
- Realizar Control de Calidad Interno y Externo.
- Identificar causas que generen un proceso “fuera de control”
- Realizar una nomenclatura adecuada de los indicadores apropiados para medir los procesos utilizando herramientas estadísticas y/o no estadísticas.

¿Cómo identificar estos procesos?: *Identificando las actividades del Programa,* las cuales se desarrollan en 3 Etapas:

Etapa PRE-Analítica: "Toma de muestra y recepción".

Factores a medir

- Difusión (formas),
- Capacitación del Personal Involucrado, Datos Filiatorios y demográficos,
- Planillas de toma de muestras,
- Tipo de toma de muestras, calidad de las muestras,
- Tiempo de vida en Recepción de las muestras, cantidad de muestras rechazadas,
- Cantidad de muestras repetidas,
- Tipo de codificación.
- Control de envío de muestras, periodicidad.
- Actividad de la coordinación

Etapa Analítica: Procedimientos de medidas biológicas, Aplicar programas de Control Interno de Calidad, y Control Externo de Calidad de las determinaciones analíticas.

Factores a medir

- Cantidad y capacitación del personal involucrado.
- Espacio físico.
- Organización del desarrollo analítico: planillas de trabajo, cantidad de muestras procesadas por día, control de calidad interno.
- Control de calidad externo,
- Evaluación del instrumental,
- Cantidad y metodología aplicada en recitaciones,
- Cantidad de pacientes positivos y negativos.
- Valores de corte. Cantidad de pacientes localizados.
- Actividad de la coordinación.

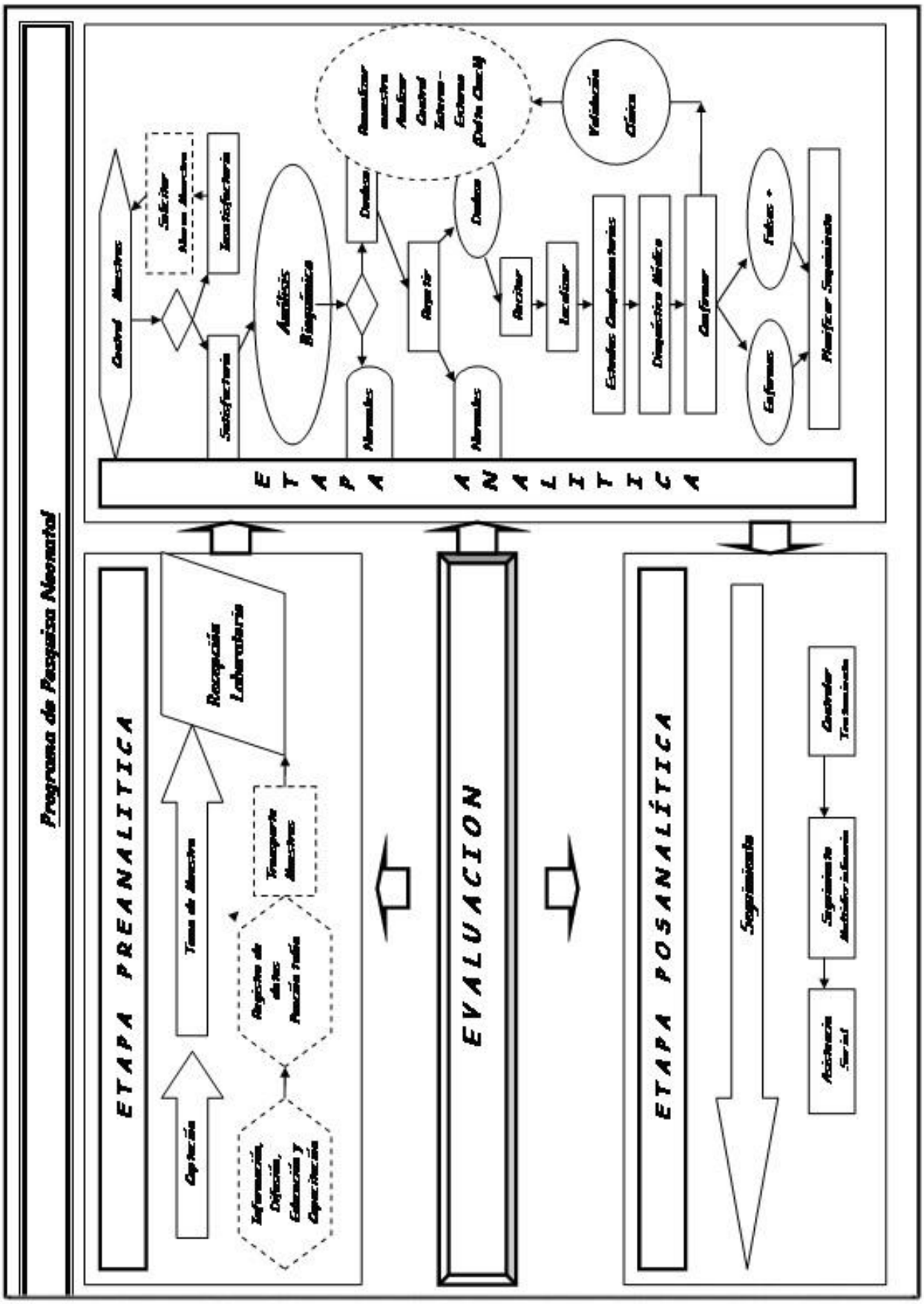
Etapa Post-Analítica: Resultados, Recitaciones. Elaboración de indicadores de desempeño y las No conformidades (NOC).

Factores a medir

- Cantidad de pacientes confirmados.
- Validación clínica-
- Cantidad de pacientes con seguimiento, frecuencia en seguimiento a falsos positivos. Tipo de tratamiento
- Evaluación psicológica y social de los pacientes afectados-
- Cantidad de Especialidades Médicas involucradas
- Evaluación Médica Interdisciplinaria-
- Cantidad de Informes de la Coordinación

Todas las etapas del programa deben actuar de manera coordinada dentro de las estructuras implementadas en el primer nivel de atención al Recién Nacido.

Es por ello que la prevención de una enfermedad de características genéticas endocrino-metabólicas no es una prueba aislada de laboratorio. El desempeño analítico del laboratorio dependerá de las acciones implementadas en las etapas previas y posteriores al programa.


Programa de Pesquisa Neonatal
ETAPA PREANALITICA
Captación
Toma de Muestra
Información, Difusión, Educación y Capacitación
Registro de datos Paciente-Madre
Transporte Muestras
Recepción Laboratorio
EVALUACION
ETAPA POSANALÍTICA
Seguimiento
Asistencia Social
Seguimiento Multidisciplinario
Confirmar Tratamiento
ETAPA ANALITICA
Control Muestras
Satisfactorio
Solicitar Nueva Muestra
Insatisfactorio
Análisis Bioquímico
Almacenar muestra Analizar Control Interno-Externo (Data Check)
Validación Clínica
Datos
Almacenar
Reportar
Archivar
Localizar
Estudios Complementarios
Diagnóstico Médico
Confirmar
Falsos +
Enfermos
Planificar Seguimiento

Control de Calidad Analítico en los Laboratorios de Pesquisa Neonatal

Bqca. Ana María Ebrecht

Sistema de Aseguramiento de la Calidad en Pesquisa Neonatal

Es el conjunto de acciones planeadas y sistemáticas necesarias para proporcionar confianza, en la calidad de los resultados obtenidos.

Este conjunto de Actividades debe formar parte del Manual de Procedimientos de todo Programa de Pesquisa Neonatal.

Propósitos y Objetivos del Control de Calidad

El control de calidad es uno de los instrumentos que se utilizan para evaluar la confiabilidad de la información que proporciona el laboratorio.

Los análisis que se realizan en un laboratorio están sujetos a diversas causas de variación, desde la llegada de las muestras hasta la entrega del informe de resultados. El laboratorio debe conocer cuales son las causas de errores, su importancia y la magnitud del efecto que se produce cuando no son detectados con anticipación.

Los propósitos del control de calidad analítico son:

1. Mantener el rendimiento de la metodología a un nivel aceptable, por medio de la medición, evaluación, corrección y documentación de la variabilidad del proceso analítico.
2. Reducir al mínimo los errores y detectar los que ocurren.
3. Verificar si todos los procedimientos son correctos, si es así, el resultado final será válido; si no lo son, las pruebas de control de calidad localizarán las causas de variación, las que podrán corregirse de inmediato.
4. Proporcionar un nivel de calidad satisfactorio, seguro, confiable y económico.
5. Vigilar la precisión y exactitud de los métodos analíticos.
6. Estandarizar métodos, procedimientos analíticos y prácticas de laboratorio.
7. Detectar y controlar los diversos factores que afectan la calidad de los resultados.
8. Establecer niveles aceptables de precisión y exactitud en el trabajo del laboratorio.
9. Evaluar la confiabilidad de los resultados obtenidos.
10. Lograr que los resultados sean comparables entre diferentes analistas dentro del mismo laboratorio.

Factores o agentes causales cuya variación puede influir directa o indirectamente en la calidad de los resultados

- Factores Directos: muestra, los métodos de análisis, analistas, instrumentos, procedimientos y prácticas de laboratorio.
- Factores Indirectos: Instalaciones, equipos y suministros, reactivos químicos, registros e informes, condiciones ambientales (iluminación, orden y limpieza), supervisión y administración de personal.

Muestras

- Calidad de la muestra. (¿Resulta satisfactoria para el uso pretendido o no?)
- Métodos y técnicas de observación de la calidad de la muestra. (Establecer quién la realizará, con fundamentos para observar la calidad.)
- Acondicionamiento y transporte de la muestra. (Normas.)
- Documentación de la muestra. (Registros.)
- Conducción de la muestra en el laboratorio. (Personas o Sistema de organización involucrados.)
- Preparación de las muestras para su análisis. (Elaboración y diseño de planillas de trabajo

Métodos de análisis

- Errores sistemáticos en los métodos de análisis. (Tipo de método empleado para detectarlo.)

Instrumentos

- Mantenimiento de equipos e Insumos. Calibraciones con sus respectivos registros
- Personal. (Capacitación.)

Consideraciones principales a tener en cuenta en el control de calidad interno

- Controles Internos: preparados con la misma matriz (Propios y/o Adquiridos).
- Cálculos Estadísticos: distribuciones (normal, t, Chi, F, ANOVA)
- Gráficos de control: (Levey-Jennings), sumas acumulativas, regresión, etc.
- Criterios de Rechazo o Aceptación: Reglas de Westgard
- Tiempo de Control Interno: Ideal 20 días, consecutivos**.**

Prueba de precisión con muestras de pacientes

El laboratorio selecciona una muestra de paciente anormal o normal para repetir en la siguiente corrida analítica o día siguiente. Deberán realizar alícuotas del eluato y tener guardado en el *freezer*.

Se requiere que el profesional realice series de pruebas en muestras de pacientes normales y/o anormales, definiendo la diferencia absoluta entre cada réplica, y finalmente, estableciendo un rango aceptable del desempeño basado en estas diferencias de réplicas.

Calcular el Coeficiente de Variación (CV) para el nivel de control correspondiente. El CV se aplica al resultado del paciente inicial para definir un rango de réplicas aceptable. Cuando la muestra es nuevamente ensayada, el valor de la réplica es comparado con el rango predefinido. Los límites calculados para las diferencias permitidas son aplicados solo en un rango estrecho sobre en el que la desviación estándar (o CV) es casi constante. Así, los rangos de concentración específica deben definirse para las muestra del pacientes seleccionados para usar como controles.

Los controles tienen como objetivo validar las corridas analíticas, pero también identifican problemas potenciales el sistema analítico que incluyen el instrumento o equipo, técnico, equipamiento y reactivos.

La prueba de precisión de muestras de pacientes es un mecanismo útil para distinguir entre el desempeño del sistema analítico y el desempeño del control.

También se incrementa la sensibilidad a errores aleatorios. Es relativamente fácil de implantar.

Los resultados de la prueba de precisión con muestras de Pacientes pueden interpretarse de la siguiente manera:

1. Si el control y la réplica de precisión del paciente están dentro de los límites aceptables, entonces hay la probabilidad que no haya problema con el control o el sistema.

2. Si el control y la réplica de precisión del paciente están fuera de los límites aceptables, entonces hay la probabilidad que haya un problema con el control o el sistema.

3. Si el control está dentro de los límites aceptables, pero la réplica de precisión del paciente está fuera de los límites aceptables, entonces no hay posibilidad de error aleatorio o haya un posible error con la integridad de la muestra de precisión.

4. Si el control está fuera de los límites aceptables, pero la réplica de la precisión del paciente está dentro de los límites aceptables, entonces es posible que esté ocurriendo error aleatorio o sistemático o un posible problema con la integridad del control.

Gráficos de Control:
Interpretación de los Resultados de Controles de calidad:

Con los cálculos obtenidos de desviaciones estándar durante las corridas se realizan gráficos

A partir de las observaciones gráficas se aplican reglas de aceptación o rechazo. (Westgard).

-Se usan para definir límites de calidad en un ensayo y pueden ser usadas para detectar errores sistemáticos y errores aleatorios.

-Las reglas se basan en métodos estadísticos y son comúnmente usadas para analizar los datos en los gráficos de control (Shewhart Control Charts).

-Hay seis reglas más usadas, tres de las cuales, son reglas que indican **condiciones de alerta** mientras que las otras tres son reglas indican **condiciones de alarma**.

-La violación de las reglas de alerta indican la revisión de los procedimientos del ensayo, calidad de los reactivos y calibración de los instrumentos.

-La violación de las reglas de alarma indican la posibilidad de rechazar los resultados.

El análisis determinará la existencia de un error ALEATORIO o SISTEMÁTICO

- Señal de alarma: cuando el dato se aparta más de 2 DE. Pérdida de PRECISION
- **Regla 1:2SD:** un control evaluado excede el límite de 2DE. Esta regla es AVISO: seguir el análisis para verificar si se debe a la aparición de errores excesivos o ha ocurrido por causas puramente estadísticas.
- **Regla 1:3SD:** El análisis debe considerarse fuera de control por exceder de 3DS. Detecta un error aleatorio no aceptable y el inicio de un posible error sistemático.
- **Regla 2:2SD:** 2 puntos consecutivos exceden del mismo lado de 2DE, se debe rechazar serie analítica. Detecta un error sistemático
- **Regla R: 4SD:** 2 valores de control se diferencian en más de 4DE.Detecta un error aleatorio intraensayo. Rechazar serie analítica.

▪ **Regla R:** 4 1SD 4 resultados de control superan 1DE del mismo lado. Pequeños errores sistemáticos o diferencias analíticas sin significado clínico. Se resuelven con una calibración o mantenimiento del sistema.

▪ **Regla 10x:** 10 puntos consecutivos exceden del mismo lado 1DE. Indica un error sistemático en la curva de calibración. Requiere una Revisión Todo el sistema.

El ensayo se rechaza cuando:

- Una señal difiere en más de 3 Desviaciones Estándar, cuando una señal colocada más de 1 vez en el ensayo difiere en más de 4 Desviaciones Estándar.
- 4 observaciones consecutivas exceden un mismo límite, en el mismo sentido.
- Si los valores aparecen en el mismo lado de la media por 10 ensayos consecutivos.
- Los controles desvían más de **2DS** de la media a ambos lados:

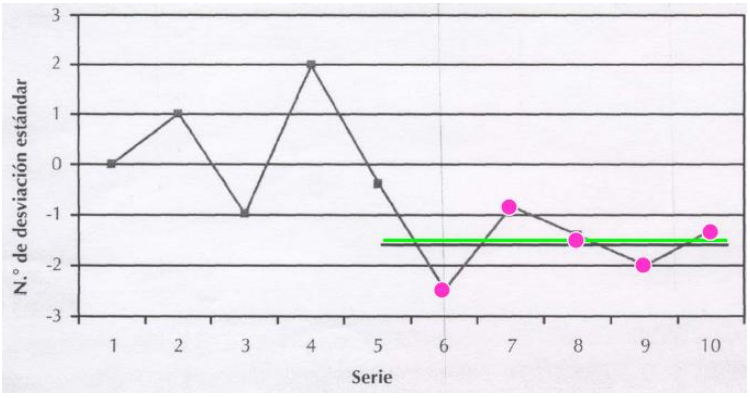
Origen o causas de Pérdida de PRECISION:

- Pipeteo inadecuado de controles y muestras
- Mala homogeneización de los controles
- Materiales auxiliares sucios o en malas condiciones
- Método de mala sensibilidad
- Variación de Tª
- Imprecisión fotométrica
- Variaciones de voltaje

Ejemplos:

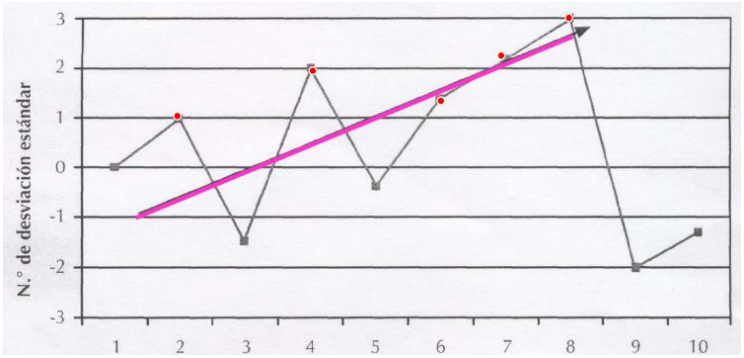
Aumento de Error Sistemático: > a 5 valores de control consecutivos muestran una media grupal ≠ a la media establecida en el gráfico.

Aún cuando dicha distribución se encuentre dentro de los límites de aceptabilidad ± 2 DS.



Tendencias

Cuando más de 6 valores del control se alejan progresivamente de la región de aceptabilidad hacia uno de los lados del promedio, es considerada una situación de "fuera de control"



Causas posibles: Calibradores, Evaporación de reactivos diluyentes, solventes, deterioro de los reactivos. Problemas en la lámpara del lector.

Programa de control de calidad externo

Es el conjunto de actividades planificadas que desarrolla un Laboratorio u Organismo de Referencia, mediante la distribución de material de control a un conjunto de laboratorios participantes, para su análisis en condiciones de rutina.

Los resultados posteriormente son enviados al organismo controlador para su inclusión en una base de datos y posterior evaluación.

Los esquemas de Evaluación del control externo de la calidad pueden tener diferentes diseños dependiendo de los propósitos de los programas.

Tipo 1: Esquemas diseñados para documentar sobre el curso del desempeño analítico de un laboratorio a terceras partes, por ejemplo: autoridades de salud, cuerpos de acreditación, etc.

Tipo 2: Esquemas diseñados para informar a los laboratorios individuales acerca de su ejecución analítica.

Tipo 3: Esquemas diseñados para soportar el mejoramiento de la calidad, evaluando las diferentes fuentes de error, por ejemplo: errores a diferentes niveles de concentración, errores sistemáticos, errores de corridas y ciertos tipos de inespecificidad.

Principales ventajas del control externo para el laboratorio

- Permite la comparación con otros laboratorios que analizan el mismo material utilizando métodos iguales o diferentes.
- Evalúa el éxito o fracaso del control de la calidad interno aplicado por el laboratorio.
- Permite identificar algunos errores no detectables a través del control de la calidad interno (errores sistemáticos).
- Cumple funciones de carácter educativo relacionadas con la implementación de un sistema de Buenas Prácticas.

Requisitos que debe cumplir un Programa de Control Externo

- Frecuencia de distribución de los Controles: no menos de 15 días ni más de 3 meses.
- Selección adecuada y calidad de las materias primas en la producción de los mismos.
- Estudio minucioso del comportamiento de las concentraciones comprobables.
- Deben tener validez científica: diseñados con muestras homogéneas y estables, y comportarse como muestras clínicas.
- Cumplir con todos los requisitos de un programa de Aseguramiento de Calidad.
- Los Controles deben presentar estabilidad suficiente demostrable con estudios correspondientes y previos a la implantación del programa.
- Los Informes deben ser evaluados e informados en fecha contando con Sistemas de Comunicaciones e Informaciones Externas accesibles.

Sistema de evaluación

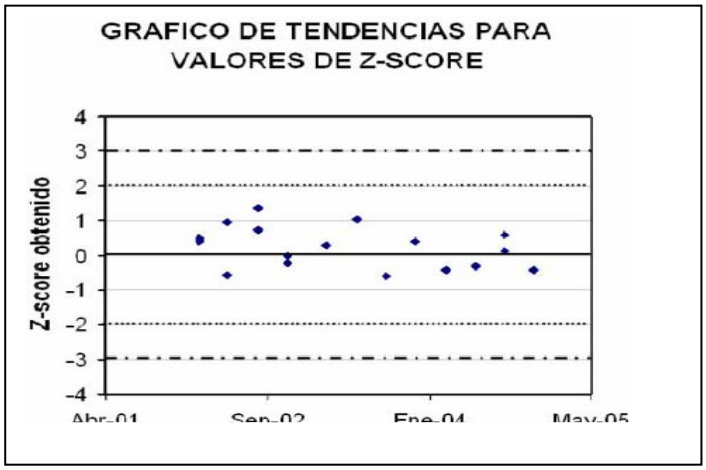
La evaluación se realiza de modo global para el conjunto de laboratorios e Individual. Para el análisis se deben considerar los siguientes aspectos:

- Análisis Global: Se determina un Valor de Consenso para los distintos analitos determinados por los participantes este puede obtenerse por análisis estadísticos de tipo paramétrico o no paramétrico.

1. **Tratamiento Paramétrico:** Se realiza cuando los resultados siguen una distribución normal. Se agrupan los resultados y se calcula: **X** (Media) y **DE** (Desviación Estándar)**.** Los resultados que estén fuera X (Media) en ±3 DS se eliminan. X (Media) calculada de esta última distribución es el el VALOR DE CONSENSO para este analito y la D.E será la Desviación Estándar interlaboratorial que mostrara cómo se dispersan los valores obtenidos por los laboratorios cuando analizan una misma muestra. (El número de participantes debe ser ≥ 20.)
2. **Tratamiento NO PARAMÉTRICO** Es un método de cálculo estadístico que no precisa la estimación de parámetros ni suponer conocida ninguna ley de probabilidad subyacente en la población de la que se extrae la muestra, se la denomina también “contraste de distribuciones libres” ya que no requiere una determinada distribución de los datos**.** Son fáciles de aplicar al no existir ninguna condición suplementaria a la muestra sobre su proveniencia de una población con cierto tipo de distribución, son más generales que las parametrica, pudiéndose aplicar en los mismos casos en que estas son validas. El inconveniente que presenta es la falta de sensibilidad que poseen para detectar efectos importantes. El parámetro de posición es la MEDIANA. El parámetro asociado a la dispersión es el RANGO INTERCUARTÍLICO

- Análisis Individual: Se desarrolla un método de medida de las prestaciones del laboratorio participante con respecto al resto de laboratorios. Se determina el desvío del resultado de cada laboratorio, con respecto al valor consenso para ese método. Al resultado obtenido se realiza una Puntuación Z o Puntuación Q.

1. **Puntuación Z:** es el número de Desviaciones Estándar obtenido por el laboratorio que se desvía del Valor Central. Se consideran aceptables aquellos que están dentro de ± 2 DE, Z = ± 2



2 **Puntuación Q**: Estima el desvío del resultado de un laboratorio en particular con respecto al Valor Central, expresado como porcentaje de este. (Ejemplo: IVP, IEP) Es independiente de DE. Se puede establecer un valor aceptable para cada analito. En el Informe del Análisis Individual describirá el comportamiento del laboratorio a largo plazo: De cada ANALITO en particular, Con el MÉTODO ANALÍTICO utilizado. En el Informe Global se observará los grupos de laboratorio que utilizan un mismo método y generan un Valor Central y la Desviación Estándar Interlabolatorial, de esta manera los que tengan menor Desviación Estándar son los más armónicos y por lo tanto los más fiables. De esta manera se podrá evaluar el desempeño analítico y la metodología.

Control de Calidad Externo Integrado:
Control de Calidad Interno + Control de Calidad Externo.

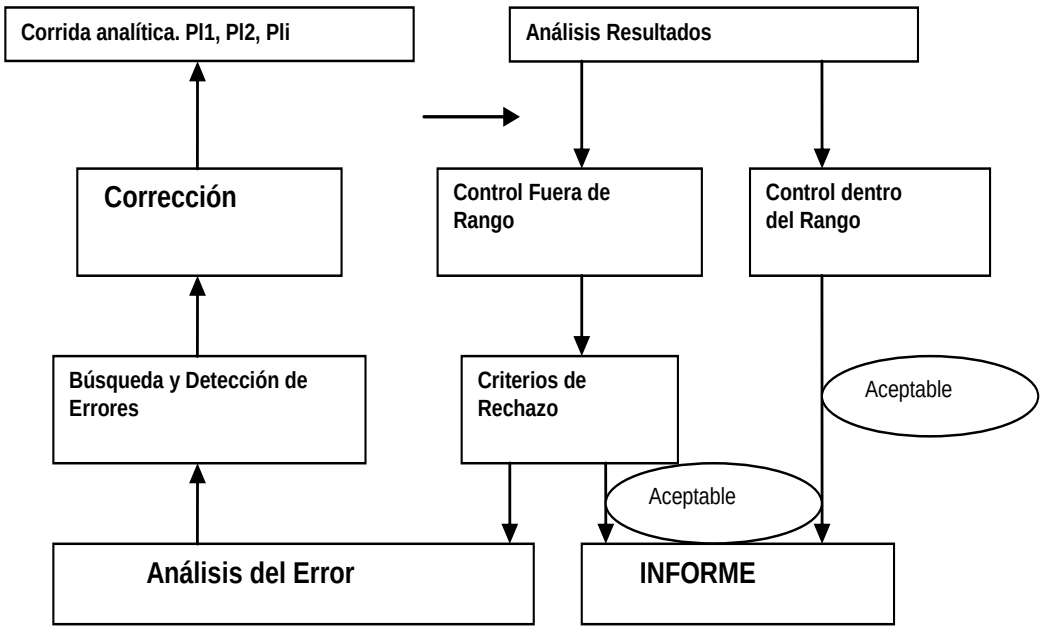
Es un programa Informático que facilita el seguimiento simultáneo diario del C. C. Interno y C. C. Externo utilizando vías de comunicación rápidas (Internet)

Permite la aplicación simultánea de estadísticas Internas y Externas con el envío de materiales de control para su análisis.

Con el cumplimiento regular del análisis de la muestras controles y el envío de los resultados codificados se logra que en todo momento las estadísticas Internas y Externas están actualizadas.

Tiene la ventaja de tomar decisiones en tiempo real, y el desempeño en conjunto de los laboratorios para el método.

Esquema de un Programa de Control de Calidad del Laboratorio



Validación diagnóstica

El objetivo de un programa de pesquisa es proveer un método simple y de bajo costo para evaluar poblaciones sanas y clasificar a las personas como posibles portadoras o no de una patología dada, la cual tratada en estadíos tempranos, permite reducir la tasa de morbi-mortalidad.

Bajo este concepto es importante tener en cuenta que la toma de decisiones clínicas es un proceso extremadamente complejo en el que deberá finalmente ser valorada la utilidad de las pruebas específicas para el diagnóstico y seguimiento del presunto individuo clasificado como probable sospechoso en una prueba de pesquisa positiva. Es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos en el laboratorio seleccionaran una población sana de una con alta probabilidad de poseer una enfermedad en la cual la peor equivocación es falso negativo, y un alto número de falsos positivos comprobados por la clínica y métodos de diagnósticos de alto grado de especificidad.

Los resultados aportados por la pesquisa es un factor decisivo y su producto final es establecer parámetros de referencia apropiados de división de la población sana y la presunta sospechosa.

Parámetros de desempeño

Determinación del Valor de Corte

Cuando se procede a la evaluación de un ensayo con muestras de pacientes a los cuales no se les conoce su condición clínica para determinar el Valor de Corte, se emplean diferentes métodos como ser:

- Agrupar los datos producidos (Resultados) por el análisis de un número considerable de muestras según las variables que presentan, con base a la frecuencia de valores de analitos obtenidos en la prueba de pesquisa, se calcula la media mas dos desviaciones estándar.
- Calcular el percentil 97,5 (según Internacional Federation Comité Chemestry –I.F.C.C–), ó 99 (según protocolos de programas), para fijar a este nivel el punto de corte. El percentil es un cálculo estadístico de posición que deja por debajo de sí un porcentaje X de la población.
- Adoptar provisionalmente este valor de corte basándose en el hecho de que el número de muestras analizadas no son lo suficientemente representativas del total de la población a analizar.

▪ El valor de corte: percentil 97,5 o 99 y la media + 2 DE estará en el orden recomendada en la literatura internacional en la tasa de rellamadas, sin embargo se debe valorar y controlar a medida que la población aumenta.

Valoraciones a realizar en puntos de corte

▪ El punto de corte debe fijarse por debajo de todos aquellos valores que habiéndose considerado como sospechosos en la pesquisa, resultaron falsos positivos en la confirmación.

▪ El punto de corte debe situarse por encima de los valores que resultaron negativos en la confirmación.

▪ El número de recitaciones que genere el punto de corte debe ser lo suficientemente baja para no producir excesiva molestia.

▪ Verificación del Valor de Corte en relación a los resultados de individuos sanos y enfermos, confirmados con métodos específicos de diagnóstico.

▪ Si el punto de corte es muy bajo, se produce un número de rellamadas muy elevado, lo cual produce un excesivo nivel de falsa alarma en la población. Esto incidirá negativamente en el desarrollo del programa y la prueba bioquímica.

▪ Si el punto de corte es muy alto, establecido para una población total sin considerar el tipo de variables que presenta la población permitirá que se escapen de la detección un porcentaje mayor de falsos negativos.

El resultado de la prueba de pesquisa orienta a términos de presencia o ausencia de enfermedad, la exactitud desde el punto de vista diagnostico de la prueba puede definirse en función de su sensibilidad y especificidad diagnósticas.

Los resultados de las pruebas están distribuidos en una escala continua, por lo que la selección del valor de corte debe ser adecuado para resumir a la población en estudio en dos categorías: positivo y negativo.

La sensibilidad diagnóstica es la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el individuo tiene la enfermedad. Mide su capacidad para detectar la enfermedad cuando está presente.

La especificidad diagnostica indica la probabilidad de obtener un resultado negativo cuando el individuo no tiene la enfermedad. Mide su capacidad para descartar la enfermedad cuando ésta no está presente.

Parámetro para la Evaluación Global en el desempeño Confirmatorio de la enfermedad.

- Sensibilidad Diagnóstica*: (S)* Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia la prueba, razón por la que también es denominada fracción de verdaderos positivos (FVP).
- Especificidad: (E) Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como negativo. Es igual al resultado de restar a uno la fracción de falsos positivos (FFP)
- Prevalencia: (P) Indica la proporción de sujetos en la población estudiada que realmente tienen la enfermedad.

Un test perfecto tiene S y E de 100%.

Interpretación y resumen

Tipo de Error	Violación de la regla
Aleatorio	**13SD, R 4SD**
Sistemático	**13S, 22S, 41S, 10X**

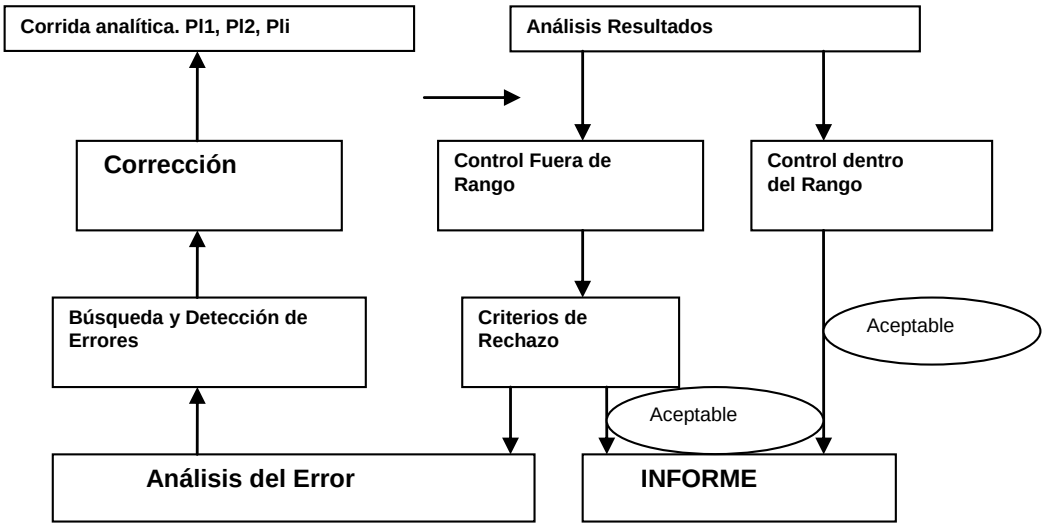
La evaluación de las incertidumbres en las determinaciones analíticas no es rutinaria ni puramente matemática, depende del conocimiento detallado de la naturaleza del mesurando y de la medición. La calidad y utilidad de la incertidumbre en los resultados (suma de errores) de las mediciones depende en el fondo del entendimiento, análisis crítico e integridad de quienes contribuyen a la asignación del valor." ANSI/NCLS Z540-2-1997 (de USA: GUM).

Es importante también que al realizar las evaluaciones e interpretaciones de los resultados aportados por nuestro propio control no se deben buscar culpables, se debe encontrar lo que no funciona bien, el informe que se realice debe ser equilibrado, mostrar las No conformidades, pero también las Conformidades, tratando de evitar los criterios subjetivos y los puntos de vista personales, mantener el trabajo en equipo, para aclarar dudas y confusiones.

Resumen:

Esquema de un Programa de Control de Calidad del Laboratorio

1) Control de Calidad Interno: Durante 20 días



2) Control de calidad Externo: Mensual

I. Validación diagnóstica

El objetivo de un programa de pesquisa es proveer un método simple y de bajo costo para evaluar poblaciones sanas y clasificar a las personas como posibles portadoras o no de una patología dada, la cual tratada en estadíos tempranos, permite reducir la tasa de morbi-mortalidad.

Bajo este concepto es importante tener en cuenta que la toma de decisiones clínicas es un proceso extremadamente complejo en el que deberá finalmente ser valorada la utilidad de las pruebas específicas para el diagnóstico y seguimiento del presunto individuo clasificado como probable sospechoso en una prueba de pesquisa positiva. Es importante tener en cuenta que los resultados obtenidos en el laboratorio seleccionaran una población sana de una con alta probabilidad de poseer una enfermedad en la cual la peor equivocación es falso negativo, y un alto numero de falsos positivos comprobados por la clínica y métodos de diagnósticos de alto grado de especificidad.

El aseguramiento de calidad en los resultados aportados por la pesquisa es un factor decisivo y su producto final es establecer parámetros de referencia apropiados de división de la población sana y la presunta sospechosa.

Parámetros de desempeño: Determinación del Valor de Corte

Cuando se procede a la evaluación de un ensayo con muestras de pacientes a los cuales no se les conoce su condición clínica para determinar el Valor de Corte, se emplean diferentes métodos, como:

- Agrupar los datos producidos (Resultados) por el análisis de un número considerable de muestras según las variables que presentan, con base a la frecuencia de valores de analitos obtenidos en la prueba de pesquisa, se calcula la media mas dos desviaciones estándar.

- Calcular el percentil 97,5 (según Internacional Federation Comité Chemestry (I.F.C.C))o 99 (Según protocolos de programas), para fijar a este nivel el punto de corte. El percentil es un cálculo estadístico de posición que deja por debajo de sí un porcentaje X de la población.

- Adoptar provisionalmente este valor de corte basándose en el hecho de que el número de muestras analizadas no son lo suficientemente representativas del total de la población a analizar.

- El valor de corte: percentil 97,5 o 99 y la media + 2 DE estará en el orden recomendada en la literatura internacional en la tasa de rellamadas, sin embargo se debe valorar y controlar a medida que la población aumenta.

Valoraciones a realizar en puntos de corte:

- El punto de corte debe fijarse por debajo de todos aquellos valores que habiéndose considerado como sospechosos en la pesquisa, resultaron falsos positivos en la confirmación.

- El punto de corte debe situarse por encima de los valores que resultaron negativos en la confirmación.

- El número de recitaciones que genere el punto de corte debe ser lo suficientemente baja para no producir excesiva molestia.

- Verificación del Valor de Corte en relación a los resultados de individuos sanos y enfermos, confirmados con métodos específicos de diagnóstico.

- Si el punto de corte es muy bajo, se produce un número de rellamadas muy elevado, lo cual produce un excesivo nivel de falsa alarma en la población. Esto incidirá negativamente en el desarrollo del programa y la prueba bioquímica.

- Si el punto de corte es muy alto, establecido para una población total sin considerar el tipo de variables que presenta la población permitirá que se escapen de la detección un porcentaje mayor de falsos negativos.

El resultado de la prueba de pesquisa orienta a términos de presencia o ausencia de enfermedad, la exactitud desde el punto de vista diagnostico de la prueba puede definirse en función de su sensibilidad y especificidad diagnósticas.

Los resultados de las pruebas están distribuidos en una escala continua, por lo que la selección del valor de corte debe ser adecuado para resumir a la población en estudio en dos categorías: positivo y negativo.

La sensibilidad diagnóstica es la probabilidad de obtener un resultado positivo cuando el individuo tiene la enfermedad. Mide su capacidad para detectar la enfermedad cuando está presente.

La especificidad diagnostica indica la probabilidad de obtener un resultado negativo cuando el individuo no tiene la enfermedad. Mide su capacidad para descartar la enfermedad cuando ésta no está presente.

Parámetro para la Evaluación Global en el desempeño Confirmatorio de la enfermedad.

- Sensibilidad Diagnóstica*:* Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como positivo respecto a la condición que estudia la prueba, razón por la que también es denominada fracción de verdaderos positivos (FVP).
- Especificidad: Es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo cuyo estado real sea el definido como negativo. Es igual al resultado de restar a uno la fracción de falsos positivos (FFP)
- Prevalencia: Indica la proporción de sujetos en la población estudiada que realmente tienen la enfermedad.

Un test perfecto tiene S y E de 100%.

Teorema de Bayes:

Verdadero Diagnóstico			
Resultados de la prueba	**Resultado**	**Enfermo**	**Sano**
	Prueba +	**Verdadero +**	**Falso +**
	Prueba -	**Falso -**	**Verdadero Negativo**

Sensibilidad= VP/ (VP + FN) = FVP (fracción de verdaderos positivos)

Especificidad = VN/ (VN + FP) = FVN (fracción de verdaderos negativos)

=1-FFP(fracción-de-falsos-positivos) Sensibilidad = $\frac{VP}{(VP + FN)} \times 100$

Especificidad = $\frac{VN}{(FP + VN)} \times 100$

Valor predictivo (+) = $\frac{VP}{(VP + FP)} \times 100$

Valor predictivo (-) = $\frac{VN}{(FN + VN)} \times 100$

Eficiencia = $\frac{VP + VN}{(VP + FP + FN + VN)} \times 100$

Cálculos de probabilidades de que se presente la enfermedad en una determinada población

Es importante recordar que las técnicas de pesquisa Neonatal solo nos indicara la probabilidad de que un Recién Nacido tenga una determinada enfermedad.

La confirmación de esta dependerá de la confirmación analítica por otro método mas especifico y la Confirmación Diagnóstica.

Reunidos estos factores en conjunto se ha generalizado el uso del Calculo del Indice que conmumente se lo llama Recall que no es mas que calcular un índice estadístico que es el Odds Ratio

Este índice expresa mediante cálculos la probabilidad de que ocurra una determinada enfermedad estableciendo relación entre el n| de recitaciones y la confirmación diagnostica.

De este modo se evalúa muchas veces la eficiencia de un programa de Pesquisa Neonatal.

Su valor oscila entre cero y uno. Decir cero esta significando que no hay probabilidad de que tal enfermedad se de o para el caso de la pesquisa el índice nos esta indicando una alta eficiencia en los casos detectados confirmando diagnostico con recitaciones, valores cercano a uno o uno indicaría que hay un alto numero de recitaciones en los cuales se dio resultados erróneos

Es muy importante para estos casos diferenciar lo que es Sensibilidad analítica de Sensibilidad diagnóstica

Tabla de contingencia

Verdadero diagnóstico			
Resultados de la prueba	**Resultado**	**Enfermo**	**Sano**
	TOTAL DE PACIENTES CON PRUEBA POSITIVA (P+)	**Verdadero +**	**Falso +**
	TOTAL DE PACIENTES CON PRUEBA NEGATIVA (P -)	**Falso -**	**Verdadero Negativo**
Total	**(P+) +(P-)**	**V(+)+ F (-)**	**F (+)+V(-)**

Sensibilidad= VP/ (VP + FN) = FVP (fracción de verdaderos positivos)

Especificidad = VN/ (VN + FP) = FVN (fracción de verdaderos negativos)

=1-FFP(fracción-de-falsos-positivos) Sensibilidad = $\frac{VP}{(VP + FN)} \times 100$

Especificidad = $\frac{VN}{(FP + VN)} \times 100$

Valor predictivo (+) = $\frac{VP}{(VP + FP)} \times 100$

Valor predictivo (-) = $\frac{VN}{(FN + VN)} \times 100$

Eficiencia = $\frac{VP + VN}{(VP + FP + FN + VN)} \times 100$

a. ODDS de exp. en el grupo de casos= (V+) / (F(-)
b. ODDS de exp. en el grupo de controles= (F+) / (V -)

ODDS RATIO (OR)= (I) / (II)

Intervalo de Confianza del 95%

Análisis de datos

ESTIMADOR de la ASOCIACION entre el FACTOR DE RIESGO Y LA ENFERMEDAD: ODDS RATIO

ODDS RATIO (OR): (OR) < 1 = > EFECTO PROTECTOR : EL PROGRAMA TIENE UNA EFICIENCIA POSITIVA SOBRE UNA POBLACION EN RIESGO DE CONTRAER UNA ENFEREMEDAD

(OR) > 1 = > EFECTO NOCIVO, QUIERE DECIR QUE EL PROGRAMA EN CONJUNTO TIENE FALENCIAS

(OR) = 1 = > NO TIENE EFECTO

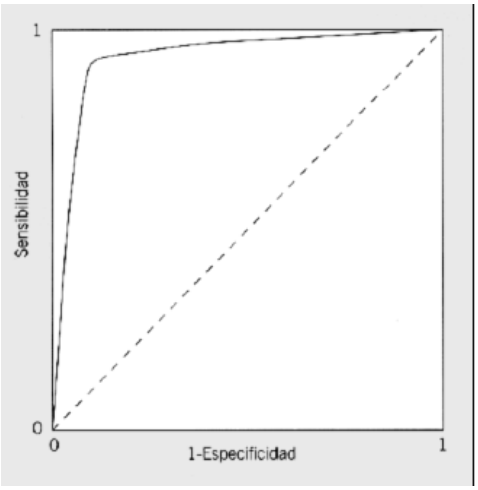
Desventajas

• Al recogerse los datos después que ha ocurrido la enfermedad los registros pueden estar INCOMPLETOS o pueden sumarse SESGOS.

• Los estudios Caso-Control NO pueden usarse para determinar INCIDENCIAS.

• Los estudios Caso-Control solo arrojan asociaciones entre la exposición y la enfermedad por lo que NO pueden usarse para determinar OTROS POSIBLES EFECTOS

Curvas operatividad relativa (COR): Se generan al evaluar las modificaciones en la sensibilidad y en la especificidad que son resultantes de la modificación que se haga en los niveles de corte, en los niveles de decisión clínica para un analito determinado. En realidad existe un par S-E para cada umbral (nivel de decisión o punto de corte). Decidir que par S-E funciona mejor considerando las características de la población en la que se aplica la prueba.



Referencias

1. Westgard, J. O., Barry P. L., Hunt, M. R., Groth, T., **A multi-rule Shewhart chart for Quality Control in Clinical Chemistry**. CLIN. CHEM. 27/3, 493-501 (1981).

2. Weisbrot, M. D., I. M., **Statistics for the Clinical Laboratory**, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, (1985).

3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. **Internal quality control: principles and definitions; Tentative Guideline**. NCCLS document C24-A.

Villanova, Pa; NCCLS; (1991).

4. Cembrowski, G. S., Carey, R. N., **Laboratory Quality Management**: QC & QA, ASCP Press (1989).

5. Westgard, J. O. et. al., Combined Shewhart-**CUSUM control chart for improved quality control in Clinical Chemistry**. CLIN. CHEM.23/10, 1881–1887 (1977).

6. Davies, O. L., Goldsmith, P. L., **Statistical Methods in Research and Production**, Longman, New York (1984).

7. **Manual de Procedimientos de Pesquisa Neonatal** Vs 2008 8. Cembal Manual operativo

9. **Bioestadistica: Métodos y Aplicaciones**,Universidad Complutense

10. http//www.unalmed.edu.co/estadis/Norml/Distribucion normal htm

11. **Sistemas de Control de Calidad Básico e Intermedio para el Laboratorio Clínico**, Cooper Gregory, 2º edición Junio 1997

12. Howanitz, Peter J. and Joan H., **Laboratory Quality Assurance**, McGraw-Hill Book Company (1987).

Procedimiento técnico para la determinación de la actividad de Biotinidasa en muestras de suero humano

Laboratorio de Pesquisa Neonatal. Centro de Inmunoensayo.
La Habana, República de Cuba.

1. Materiales y reactivos

- Hidrógeno Fosfato de Potasio Tri-hidratado (K2HPO4.H2O)
- Ácido Etilendiaminatetraacético (EDTA)
- Di-Hidrógeno Fosfato de Potasio Anhidro (KH2PO4).
- Ácido p-Aminobenzoico (PABA) (Pureza > 99 %).

Todos los reactivos anteriores son de calidad para análisis.

- Ácido Tricloroacético (Solución 6.1 N).
- Agua Destilada.
- Volumétricos aforados 50 mL.
- Probetas de 100 mL.
- Tubos tipo Eppendorf 1,5 mL.
- Centrífuga de tubos tipo Eppendorf (Para 10 000 rpm).
- Pipetas automáticas de volumen variables (10-1000 μL).
- Pipetas Multicanales de volumen variables (10-100 μL).
- Placas de microELISA transparentes y de fondo plano.
- Agitador magnético.
- Filtro de absorbancia (546 nm).
- Reactivos del UMTEST BIOTINIDASA:
    - Sustrato (R2)
    - Nitrito de Sodio (R5)
    - Sulfamato de Amonio (R6)
    - Vitamina K-6 (R7)

No se incluyen los materiales necesarios para la toma de la muestra y su procesamiento.

Preparación de Soluciones

- Solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0
    - *Preparación de la Solución de K_2HPO_4.*

      Para 500 ml de solución, pese:

      3.4 gr de K_2HPO_4

      0.845 gr de EDTA

      Disuelva los reactivos anteriores en agua destilada hasta completar 500 mL.
    - ***Preparación de la solución de KH_2PO_4.***

      Para 1000 ml de solución, pese:

Pese 8.75 gr KH_2PO_4

Pese 1.69 gr EDTA

Disuelva los reactivos anteriores en agua destilada hasta completar 1000 mL.

Ajuste la solución de KH_2PO4 hasta pH 6.0 con la solución K_2HPO_4.
Conserve la solución preparada entre 2-8°C.

- Solución de Ácido tricloroacético a 0.2 N.

A partir de una solución 6.1 N de ácido tricloroacético, prepare una solución a 0,2 N diluyendo con agua destilada. Conserve entre 20-25°C.

Preparación de la solución stock de PABA 1 mM

Pese 8,76 mg de PABA.
Añada 50 mL de la solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0.
Agite hasta su completa disolución.
Conserve entre 20-25 °C.

2. Preparación de la curva de calibración del ensayo

Calibrador F (36 μM de PABA)
Mida 48.2 mL de la solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0.
Añádale 1.8 mL de la solución stock de PABA.
Homogeneice Adecuadamente.

Calibrador E (24 μM de PABA)
Mida 48.8 mL de la solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0.
Añádale 1.2 mL de la solución stock de PABA.
Homogeneice Adecuadamente.

Calibrador D (12 μM de PABA)
Mida 49.4 mL de la solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0.
Añádale 0.6 mL de la solución stock de PABA.
Homogeneice Adecuadamente.

Calibrador C (6 μM de PABA)
Mida 49.7 mL de la solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0.
Añádale 0.3 mL de la solución stock de PABA.
Homogeneice Adecuadamente.

Calibrador B (3 μM de PABA)
Mida 49.85 mL de la solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0.
Añádale 0.15 mL de la solución stock de PABA.
Homogeneice Adecuadamente.

Caliibrador A (0 μM de PABA)
50 mL de la solución reguladora de Fosfato de Potasio 47 mM, EDTA 4.5 mM, pH 6.0.
Conserve la curva de calibración entre 20-25ºC.

3. Procesamiento de la curva de calibración

Añada 475 µL de cada calibrador en tubos tipo eppendorf y agréguele 25 µL de agua destilada. Homogeneice adecuadamente. Bajo estas condiciones los calibradores representan las siguientes actividades de Biotinidasa:

Calibrador A: 0 nmol/min/mL

Calibrador B: 1 nmol/min/mL

Calibrador C: 2 nmol/min/mL

Calibrador D: 4 nmol/min/mL

Calibrador E: 8 nmol/min/mL

Calibrador F: 12 nmol/min/mL

4. Procesamiento de las muestras de suero

Añada 475 µL de sustrato Biotinil-PABA (R4 dek UMTEST BIOTINIDASA) en tubos tipo eppendorf y añádales 25 µL de muestra. Homogeneice adecuadamente.
Se recomienda que las muestras sean evaluadas por duplicado.

5. Ensayo para la determinación de la actividad Biotinidasa en muestras de suero humano

- Incube 1 hora a 37 °C los calibradores y las muestras.
- Detenga la reacción con 50 µL de la solución TCA 0,2 N fría.
- Deje en reposo durante 5 minutos
- Centrifugue durante 15 minutos a 10 000 rpm
- Extraiga 200 µL de sobrenadante y adiciónelo en una placa de microELISA transparente y de fondo plano.

Para la transferencia de los calibradores y las muestras se seguirá el siguiente esquema de distribución:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	A	E	3	7	11	15	19	23	27	31	35	39
B	A	E	3	7	11	15	19	23	27	31	35	39
C	B	F	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
D	B	F	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
E	C	1	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41
F	C	1	5	9	13	17	21	25	29	33	37	41
G	D	2	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42
H	D	2	6	10	14	18	22	26	30	34	38	42

Donde:

Calibrador A: 0 nmol/min/mL

Calibrador B: 1 nmol/min/mL

Calibrador C: 2 nmol/min/mL

Calibrador D: 4 nmol/min/mL

Calibrador E: 8 nmol/min/mL

Calibrador F: 12 nmol/min/mL

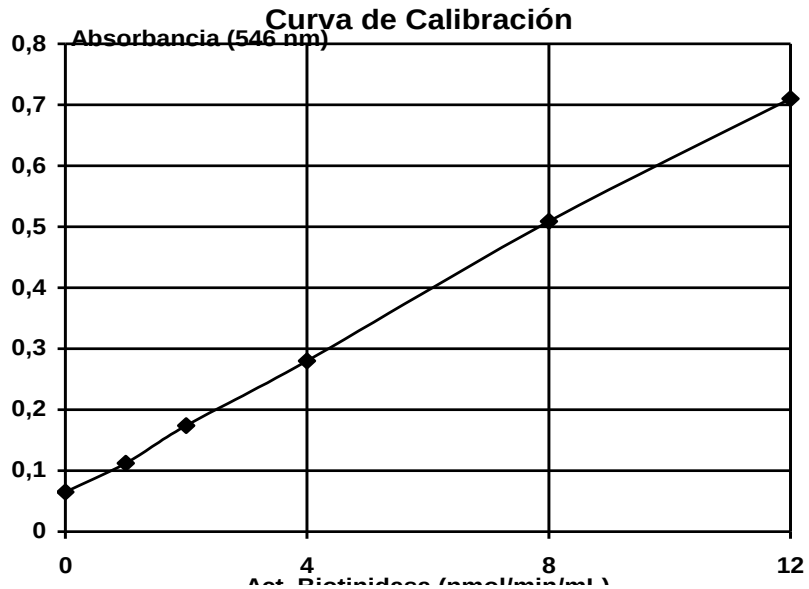
- Añada a cada pocillo, en orden consecutivo y en intervalos de 3 minutos los siguientes reactivos:

1. 20 µL de Nitrito de Sodio reactivo (R5) del UMTEST Biotinidasa.
2. 20 µL de Sulfamato de Amonio reactivo (R6) del UMTEST Biotinidasa.
3. 20 µL de Vitamina K6 reactivo (R7) del UMTEST Biotinidasa.

- Homogeneice adecuadamente. Incube durante 10 minutos en cámara húmeda.
- Realice la lectura de la absorbancia (Longitud de onda = 546 nm) en cada determinación utilizando un lector de la serie SUMA.

Procedimiento de cálculo

Los valores de absorbancia de las muestras de actividad Biotinidasa desconocida se interpolan en un gráfico de absorbancia contra actividad Biotinidasa correspondiente a la Curva de Calibración, obteniéndose los resultados en nmol/min/mL. Este procedimiento es realizado automáticamente por el lector SUMA.



La validación, interpretación e impresión de los resultados, son realizados automáticamente por el programa UMTEST BIOTINIDASA, insertado dentro del grupo de pruebas de seguimiento. Si no dispone del mismo los resultados obtenidos se determinan comparando los valores de actividad de Biotinidasa calculada con los de la curva de referencia.

El valor medio de actividad hidrolítica de la enzima Biotinidasa obtenido con este ensayo, al evaluar 205 niños con un promedio de edad de 6.5 $\pm$ 4.2 años, fue de 7.04 $\pm$ 2.2 nmol/min/mL. Este resultado es similar a lo reportado para otras poblaciones con actividad normal de la enzima. Teniendo en cuenta estos resultados y el consenso internacional sobre la clasificación de la enfermedad, la deficiencia de Biotinidasa puede clasificarse en:

Deficiencia total: Individuos con actividad Biotinidasa promedio menor del 10 % (< 0.7 nmol/min/mL).

Deficientes parciales: Individuos con actividad Biotinidasa promedio entre 10-30 % (0.7-2.1 nmol/min/mL).

Determinación de Fenilalanina y Galactosa total a partir de una muestra de sangre seca en papel de filtro. Aplicación al tamizaje neonatal

Eneida Torres*, Arlenys Baloy, Amarilys Frómeta, Lianny Fernández
Laboratorio de Pesquisaje Neonatal, Centro de Inmunoensayo,
Ciudad de La Habana, Cuba

Los programas de tamizaje neonatal para alteraciones metabólicas deben incluir como mínimo la detección de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. En este estudio evaluamos un método que cuantifica el valor de Galactosa total (Gal) y Fenilalanina (Phe) a partir de un disco de sangre seca en papel de filtro, eluido con agua destilada, previa desproteinización con metanol-acetona; posteriormente, se transfirieron 10 uL del eluido a una placa ultramicroELISA y se le añadió la mezcla de reactivos para determinar Phe; al remanente se le añadieron los reactivos para cuantificar Gal.
El método fue lineal en un rango de concentración de 0-50 mg/dL para Phe y 0-60 mg/dl para Gal; el límite de detección para Phe/Gal fue de 0,14/0,9 mg/dl; se evaluaron tres muestras con niveles bajo, medio y elevado de Phe/Gal y se obtuvo una imprecisión intraensayo de 6,8 ± 1,7/7,8 ± 2% y una imprecisión interensayo de 5,4 ± 0,7/7,5 ± 1,8%, respectivamente. La recuperación analítica fue de 100,2% ± 1,9% para Gal y 100,3% ± 1,7% para Phe. No se evidenciaron interferencias con los antibióticos evaluados. Se realizó un estudio con 1.000 muestras de neonatos entre las que se encontraron cuatro muestras con concentraciones de Phe y dos con concentraciones de Gal por encima de los niveles de corte para estos analitos. Se obtuvo una excelente correlación lineal entre los dos métodos con que fueron evaluadas de forma comparativa las muestras (UMTEST PKU e ICN GAL-M W EA). Este método permite incorporar una enfermedad metabólica de baja incidencia (galactosemia 1:30.000), en un programa de tamizaje masivo para la detección de fenilcetonuria, lo que justificaría el costo del tamizaje neonatal.

(ARTICULO ORIGINAL: Biomédica 2002; 22:22-9 FENILALANINA Y GALACTOSA EN EL TAMIZAJE NEONATAL)

Un programa de tamizaje neonatal para alteraciones metabólicas debe incluir como mínimo la detección de Fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Estas alteraciones producen retardo mental severo y una morbilidad importante que incluso lleva a la muerte; además, una vez constituido, es importante incluir otras afecciones metabólicas como la galactosemia, la enfermedad jarabe de arce, el déficit de Biotinidasa y otras cuyo diagnóstico precoz, a pesar de su baja frecuencia en la población, puede cambiar el curso del proceso patológico y evitar la mayoría de las complicaciones, incluido el retardo mental [(1)].

De ahí, la necesidad de incrementar la sensibilidad de los ensayos diseñados para los tamizajes masivos de enfermedades congénitas, sin descuidar el ahorro económico que cobra importancia en estos tiempos.

Estudios recientes han demostrado la factibilidad de las pruebas de marcación doble, como los ensayos multianalito que permiten estudiar varios analitos simultáneamente en el mismo procedimiento y otras como la técnica descrita por Hoffman y col. en la cual se comparte el eluido obtenido de una misma muestra para medir simultáneamente las concentraciones de Galactosa total (Gal) y L-Fenilalanina (Phe) [(2).]

* Correspondencia: Eneida Torres. Calle 134 y Avenida 25; apartado aéreo 6653. Ciudad de La Habana, Cuba

En este estudio nos propusimos desarrollar, evaluar y adaptar a la tecnología SUMA, dos ensayos simples que comparten el eluído obtenido de una misma muestra de sangre seca en papel de filtro, para analizar posteriormente los valores de Gal y Phe, método que se puede usar en los programas masivos de tamizaje neonatal para galactosemia y fenilcetonuria.

Materiales y métodos

Preparación combinada de los calibradores y controles de Phe y Gal

Los calibradores y controles empleados se prepararon a partir de sangre total humana procedente de donantes voluntarios, negativos a las pruebas de detección de anti-VIH 1 y 2, HbsAg y HCV y ajustados a un valor de hematocrito de 55% con el objetivo de simular el hematocrito neonatal. Se adicionaron cantidades necesarias de Gal y Phe y se obtuvieron calibradores con concentraciones de 5/2,97, 10/5,95, 20/11,89, 30/23,79 y 60/47,5 mg/dl, respectivamente. El control del ensayo tenía una concentración de 8 mg/dl para Gal y 15,5 mg/dl para Phe. Al mismo tiempo, se prepararon controles de concentraciones bajas (2/9 mg/dl), medias (15/18 mg/dl) y altas (40/30 mg/dl) de Gal/Phe, respectivamente.

Preparación de controles Gal/Phe/antibióticos para evaluar la especificidad del método

Se prepararon 14 controles con sangre total humana ajustada a un valor de hematocrito de 55%; a cada uno se le añadió una cantidad basal de Gal/Phe de 8/3 mg/dl y una concentración de 100 mg/dl del antibiótico por evaluar: Penicilina Cristalina, Penicilina Benzatínica, Penicilina Procaínica, Ampicilina, Eritromicina, Ofloxacina, Cloranfenicol, Gentamicina, Kanamicina, Azitromicina, Sulfametoxazol, Amoxicilina, Oxacilina y Cefalexina; además, se preparó un control normal de Gal/Phe (8/3 mg/dl).

Todas las muestras se dispensaron en tarjetas de papel de filtro Schleicher Schuell 903 y se colocaron en posición horizontal sobre un soporte diseñado con el propósito de evitar el contacto con la superficie; se dejaron secar durante 24 horas a temperatura ambiente (20 oC - 30 oC) y con control de la humedad relativa (<70 oC); posteriormente, se guardaron en sobres de papel y se conservaron a - 20 oC hasta su análisis.

Muestras

En el método combinado, se evaluaron 1.000 muestras de sangre seca sobre papel de filtro de recién nacidos procedentes del Programa Nacional de Pesquisaje Masivo de Fenilcetonuria.

Estudio de estabilidad

Para este estudio, los calibradores combinados de Gal/Phe en sangre seca sobre papel de filtro se almacenaron en cuatro condiciones diferentes:

1) (C1) = - 20 °C; 2) (C2) = 4 °C; 3 (C3) = 37 °C, y 4) (C4) = temperatura ambiente (20 a 30 °C).

Equipos y accesorios

Se emplearon los siguientes equipos y accesorios de la tecnología SUMA, fabricados en el Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba:

- P-51: perforador de discos de papel de 5 mm de diámetro.
- Lector de placas fluorímetro-fotómetro PR-521 (rango espectral de fluorescencia: 410-500 nm).
- *Strips reader software,* versión, 7.0, soportado sobre Windows.

Método

Para este procedimiento (figura1) se usaron discos de sangre seca en papel de filtro con un diámetro de 5 mm; los analitos de interés (Gal y Phe) fueron eluidos del papel con 40 □l de agua destilada, durante 1 hora con agitación y previa fijación de la hemoglobina al disco con una mezcla v/v de metanol-acetona durante 25 minutos a 37 °C; después de eluidos los analitos de una muestra común, se transfirieron 10 □l del eluido a uno de los pocillos de una placa ultramicroELISA y se le añadió la mezcla de reactivos para determinar Phe con base en la reacción de la ninhidrina (3); al remanente se le añadieron los reactivos para determinar Gal acoplada a las reacciones catalizadas por la fosfatasa alcalina (EC 3.1.3.1) y la b-Galactosa deshidrogenasa (EC 1.1.1.48) (4).

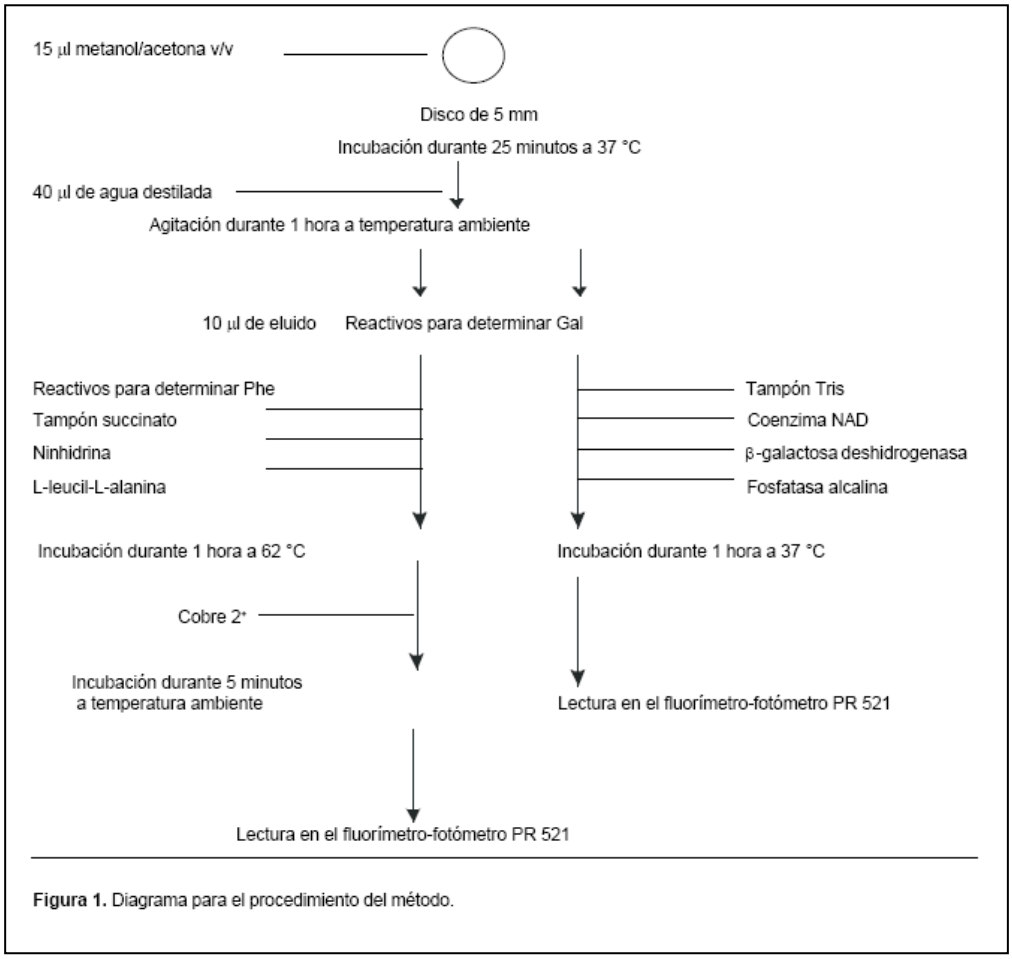
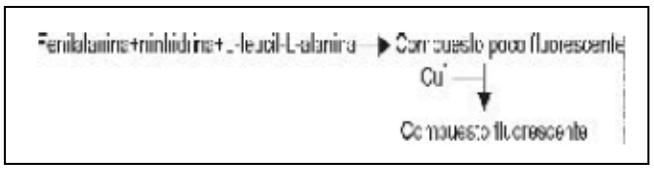


Figura 1. Diagrama para el procedimiento del método.

Determinación de Phe



En cada uno de los pocillos de la placa ultramicroELISA, los 10 ml de eluido que fueron transferidos reaccionaron con 10 ml de la mezcla de reactivos compuesta por ninhidrina, tampón succinato y el dipéptido L-leucil-L-alanina, formando un complejo poco fluorescente en condiciones óptimas de pH y temperatura. La adición de 10 ml del reactivo de cobre produce la amplificación de la fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia es directamente proporcional a la concentración de Phe presente en la muestra [(3).]

Determinación de Gal

Después de transferir 10 ml del eluido a un pocillo de la placa ultramicroELISA para determinar Phe, al eluido remanente se le añaden 30 ml de una mezcla compuesta por la coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), las enzimas bGalactosa deshidrogenasa (EC 1.1.1.48) y fosfatasa alcalina (EC 3.1.3.1) y una solución tampón; la Galactosa-1-fosfato es hidrolizada por la fosfatasa alcalina a Galactosa libre, la cual es oxidada por la enzima b Galactosa deshidrogenasa, que genera durante su actividad al NAD reducido (NADH+H), reacciones que ocurren en condiciones óptimas de pH y temperatura. La intensidad de la fluorescencia emitida por el NADH+H es directamente proporcional a la concentración de Gal presente en la muestra [(4)].

Se realizó la medición de la fluorescencia en un lector fluorímetro-fotómetro PR-521 y los resultados se calcularon automáticamente empleando un programa diseñado para el cálculo de la concentración e interpretación de los resultados, soportado sobre Windows.

Resultados

El método fue lineal en un rango de concentración de 0-50 mg/dl para Phe y 0-60 mg/dl para Gal (figura 2), lo cual permitió la detección de estos analitos en la muestra, siempre que se encontraran dentro de estos niveles de concentración.

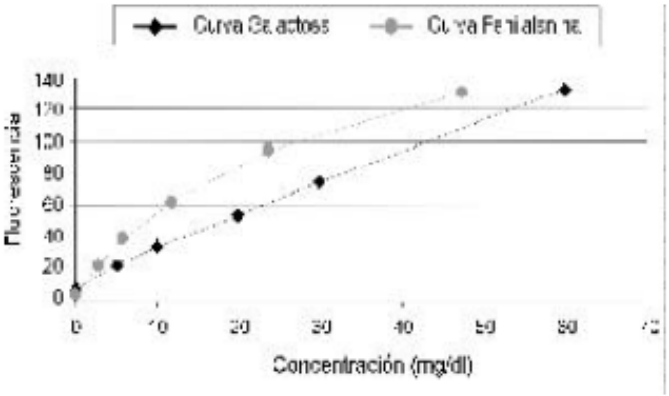


Figura 2. Curva de calibración para galactosa total y fenilalanina.

Ecuación de la recta obtenida para la curva de galactosa (y=2,0366x + 11,768)

Ecuación de la recta obtenida para la curva de fenilalanina (y=2,5354x + 20,081)

La precisión del método se calculó evaluando durante 10 días 20 réplicas de controles comprendidos en tres niveles de concentraciones de Gal/Phe: 2/9, 15/18 y 40/30 mg/dl, con un coeficiente de variación (CV) intraensayo de 10/ 8,5, 7,5/7 y 6,22/5 y un CV interensayo 9,54/6, 6/ 4,6 y 7/5,6, respectivamente (cuadro 1).

El porcentaje de recuperación obtenido al añadir diferentes cantidades de Gal/Phe a tres muestras de sangre, posteriormente dispensadas en papel de filtro fue de 100,2 / 100,3%, respectivamente (cuadro 1).

El límite de detección del método para Phe fue de 0,14 mg/dl y para Gal de 0,9 mg/dl. Se definió como la concentración calculada para la fluorescencia equivalente al calibrador de concentración 0 mg/dl de Gal/Phe más dos desviaciones estándar (DE).

Se evaluó la posible interferencia que podían ejercer en nuestro método 14 antibióticos usados con frecuencia en la etapa neonatal a concentraciones que exceden las dosis máximas terapéuticas en sangre, en las condiciones normales del método empleado.

Cuadro 1. Evaluación de la precisión y la recuperación analítica del método combinado para determinar galactosa total y fenilalanina.

Gal/Phe (mg/dl)	Precisión				Estudio de recuperación			
	Intraensayo		Interensayo		Muestras Gal/Phe	Concentración (mg/dl)		R (%)
						Esperada	Obtenida	
	CV (%)	DE	CV (%)	DE				
2/9	10/8,5	0,7/0,5	9,54/6	0,74/0,4	1	2/9	2,2/8,82	110/98
15/18	7,5/7	0,96/0,79	6/4,6	0,78/0,7	2	15/18	14,46/18,5	97,3/102,8
40/30	6,22/5	1,20/1,15	7/5,6	1,46/1,4	3	40/30	37,4/30,05	93,5/100,1

CV: coeficiente de variación; DE: desviación estándar; R: recuperación

Cuadro 2. Evaluación de antibióticos en el método combinado para determinar galactosa total y fenilalanina.

Antibióticos	Cantidad de antibióticos añadidos (mg/dl)	Cantidad basal de Gal/Phe añadida (mg/dl)	Resultados obtenidos en el método combinado (mg/dl)
Penicilina cristalina	100	8/3	7,3/3
Penicilina procaínica	100	8/3	7,2/3
Penicilina benzatinica	100	8/3	8/2,8
Cefalexina	100	8/3	7,1/2,9
Ampicilina	100	8/3	7,5/2,8
Amoxicilina	100	8/3	8/3,1
Oxacilina	100	8/3	8/2,9
Sulfametoxazol	100	8/3	7,4/2,8
Eritromicina	100	8/3	8,1/2,9
Ofloxacina	100	8/3	7,9/3
Gentamicina	100	8/3	7,2/3
Kanamicina	100	8/3	7,9/2,8
Cloranfenicol	100	8/3	7,5/2,7
Azitromicina	100	8/3	8/2,9

En el Cuadro 2 se muestran los resultados obtenidos. En el estudio de población realizado con 1.000 muestras de sangre seca sobre papel de filtro recolectadas en recién nacidos, se obtuvo una media para Phe de 0,8 mg/dl y 4,8 mg/dl para Gal y una DE de 0,6 para Phe y 1,7 para Gal (figuras 3 y 4); 4 de las muestras analizadas mostraron una concentración de Phe por encima del nivel de corte obtenido para este analito (3 mg/dl), las cuales se evaluaron de forma comparativa en el ensayo simple UMTEST PKU (5), dando una ecuación de regresión y=0,9077x + 0,6804 r2 = 0,9853, donde y son los resultados de concentración (mg/dl) de Phe en el método combinado; x, los resultados de concentración (mg/dl) de Phe en el UMTEST PKU, con una buena correlación lineal (r=0,998) (figura 5); además, dos muestras tuvieron una concentración de Gal por encima del nivel de corte diagnóstico obtenido en nuestro método para Gal (10 mg/dl).

Los resultados obtenidos fueron corroborados evaluándolos con el método colorimétrico comercial ICN GAL-M W EA; se obtuvieron resultados que evidencian una buena correlación entre ambas técnicas (13,9 mg/dl para una de las muestras y 14,2 mg/dl para la otra, con el estuche comercial; 13 mg/dl y 14,2 mg/dl para las mismas muestras con el método combinado).

Estudio de estabilidad

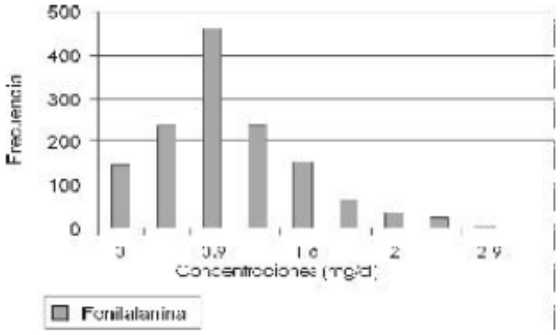


Figura 3. Distribución de frecuencias de concentración de fenilalanina en sangre seca sobre papel de filtro recolectada en recién nacidos.

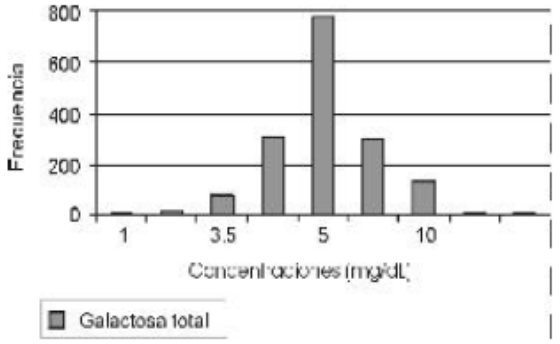


Figura 4. Distribución de galactosa total en sangre seca sobre papel de filtro recolectadas en recién nacidos.

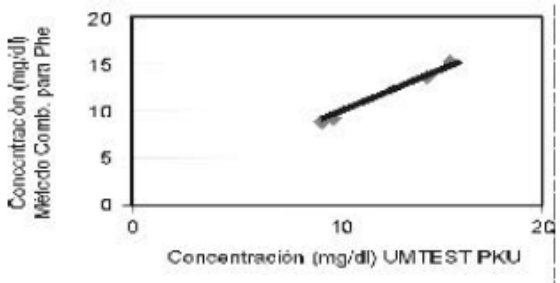


Figura 5. Análisis de correlación de cuatro muestras analizadas por el UMTEST PKU y el método combinado para fenilalanina.

El estudio de la estabilidad de los calibradores combinados de Gal/Phe en sangre seca sobre papel de filtro mostró los resultados siguientes al ser evaluados con el método combinado para la determinación de Phe y Gal: en C3 hubo un deterioro de la Galactosa, comparándola con la concentración inicial de un 10%, a los 7 días de almacenada; a los 15 días, la pérdida fue de un 37% con respecto a la concentración esperada; en C4 se evaluó la estabilidad de la Galactosa con respecto a su concentración inicial, con una pérdida de concentración de 8,7% a los 7 días de almacenada; a los 15 días, la pérdida fue de un 15%. La evaluación de la Galactosa se extendió hasta un período de tiempo de 15 días para C3 y 30 días para C4, pues se evidencia una pérdida real de las concentraciones de este analito. La concentración de Fenilalanina no se afectó en estas condiciones (C3 y C4). El estudio de los calibradores combinados, almacenados en C1 y C2, se extendió a un período de 18 meses, con una adecuada estabilidad en su concentración durante este tiempo.

Discusión

Este método, que combina la cuantificación de Galactosa total y Fenilalanina a partir de una muestra común, permite ahorros significativos en comparación con los métodos simples. Los costos que se economizarían con este método se explican al compartir el trabajo manual en la recolección y organización de las muestras, en la perforación de los discos, la extracción de los analitos por evaluar y el uso de algunos reactivos y equipos en común.

Los ensayos microfluorimétricos continúan teniendo una amplia capacidad de aplicación en los tamizajes neonatales de enfermedades metabólicas [(6)]. El empleo de volúmenes pequeños en este ensayo combinado no afecta la sensibilidad y la reproducibilidad del método y provee una metodología económica, confiable y, por tanto, de fácil aplicación en los laboratorios dedicados al tamizaje de estas enfermedades.

La técnica de recolectar sangre en papel de filtro facilita la realización de programas de detección precoz de diferentes enfermedades de origen genético y metabólico en niños recién nacidos, ya que no se requiere punción venosa, pues las muestras pueden obtenerse por punción del talón o digital y la cantidad de sangre necesaria es pequeña. Por otra parte, simplifica el traslado de las muestras desde lugares distantes hasta un laboratorio central, sin necesidad de condiciones especiales e implica un menor riesgo biológico [(7)].

El tiempo que media entre el momento de recolección de la muestra y su análisis en el laboratorio y las diferentes condiciones de temperatura a las cuales están sometidas las muestras durante su transporte y almacenamiento pudieran comprometer los resultados analíticos del ensayo; es por ello que consideramos útil para nuestro estudio evaluar la estabilidad de los calibradores combinados de Gal/Phe, ya que es muy importante conocer su estabilidad en el tiempo bajo diferentes condiciones de almacenamiento, con el objetivo de garantizar la confiabilidad del diagnóstico.

Estos calibradores combinados de Gal/Phe, preparados en sangre total, mostraron una adecuada estabilidad en papel de filtro y pueden ser almacenados hasta siete días a temperatura ambiente; después de este tiempo, las concentraciones de Galactosa comienzan a mermar y la pérdida sería mayor de un 10%, comprometiendo las características analíticas y diagnósticas del método. La estabilidad de un analito se toma comúnmente como el tiempo durante el cual ocurre un cambio de 10% de su concentración con respecto a la concentración original (7); entre - 20 °C y 4 °C estos calibradores combinados de GAL/Phe pueden almacenarse durante 1 año. Durante este período, no se observaron cambios mayores o iguales a 10% en su concentración.

En los ensayos de inhibición bacteriana, la interferencia por antibióticos constituye un serio problema, no así en los ensayos fluorométricos; sin embargo, éstos se ven afectados por señales de fluorescencias inespecíficas y reacciones cruzadas con los componentes de algunos medicamentos (8). Los 14 antibióticos evaluados en nuestro método no evidenciaron ser causa de interferencia.

A pesar del evidente beneficio que implica para el niño, la familia y la sociedad la disponibilidad de programas masivos de tamizaje de errores innatos del metabolismo, éstos han sido un privilegio de países con alto grado de desarrollo económico, debido, en parte, al alto costo de los reactivos necesarios para ejecutarlos; sin embargo, la organización de programas con carácter masivo en países en vías de desarrollo se ha dificultado no sólo por las condiciones económicas y las enfermedades de origen infeccioso que enfrentan las autoridades de salud de estos países, sino por la carencia de tecnologías de bajo costo y complejidad aceptable [(9)].

Con nuestro estudio queremos demostrar cuán efectivo resultaría utilizar el eluido obtenido de una misma muestra para varios análisis, lo cual reduce los costos implícitos en la toma de muestras. Una vez establecido y puesto en marcha un programa masivo para la detección de la fenilcetonuria [(3)], en

la cual la toma de muestra representa un costo significativo, este método permite incorporar al programa la detección precoz de galactosemia, sin aumentar sustancialmente los costos del programa, lo que justificaría el tamizaje neonatal de una enfermedad metabólica de baja incidencia [(4)].

Referencias

1. Beutler E. **Galactosemia: screening and diagnosis**. Clin Biochem 1991;24:293-300.

2. Hoffman GL, Laessig RH, Jhassemer D, Makowski E. **Dual-Channel Continious-Flow Systems for Determination of Phenylalanine and Galactose**. Clin Chem 1984;30/2:287-90.

3. McCaman MW, Robins E. **Fluorometric method for the determination of phenylalanine in serum**. J Lab Clin Med 1962;59:885.

4. Yamaguchi A, Fukushi M, Mizushima Y, Shimizu Y, Takasugi N, Arashima S, *et al*. **Microessay for Screening Newborn for Galactosemia with Use of Fluorometric Microplate Reader**. Clin Chem 1989;35:9.

5. Machado C, Solís RL, Bécquer D, Cazanave J, Fernández JL. **The Ultramicroanalytical System (SUMA) as a New Approach to the Newborn Screening For Hyperphenylalaninemias.** En: Levy HL, Hermos RJ,

Grady GF, editors. Proceedings of the **Third Meeting of the International Society for Neonatal Screening**; 1996, Oct 20-23. Boston, Massachusets: IKON/MAP; 1996. p.238-9.

6. Bickel HC, Bachman C, Beckers E. **Neonatal mass screening for metabolic disorders**. Eur J Pediatrics 1981; 137:133-9.

7. Levy HL, Simmons JR, McCready RA. **Stability of Amino Acids and Galactose in the Newborn Screening Filter Paper Blood Specimen**. J Pediatrics 1985;107:757-60.

8. Holton JB. **A Large Scale Comparison of the Bacteriological Inhibition Assay and the Automated Fluorimetric Method for Phenylketonuria Screening.** Ann Clin Biochem 1972; 9:118.

9. Fernández J.L**. Pesquisa neonatal en países en vías de desarrollo**. En: Cornejo V, Raimann E, Colombo M, editores**.** Libro de resumen IIº Congreso Latinoamericano de Errores Innatos del Metabolismo y Pesquisa Neonatal; 1999, 24-27 Octubre. Caupolicán: Servicios Gráficos; 1999. p.29.

PESQUISA NEONATAL ENDÓCRINO METABÓLICA

Tareas del Área Administrativa del Laboratorio

Las tareas administrativas del laboratorios son varias y requieren precisión en el registro de datos ya que luego influirá en la calidad de los resultados, informes y estadisticas.se enumeran algunas de las actividades y datos indispensables a tener en cuenta.

- Registro de paciente de acuerdo a datos antropométricos y de filiación
- Registro de indicadores de proceso estos son:
- Días de vida del niño desde que nace al momento de la toma de muestra
- Tiempo en días desde el momento de toma de muestra y recepción por el laboratorio
- Tiempo en días desde la recepción de la muestra hasta el proceso
- Tiempo en días desde el momento del proceso hasta el informe final
- Tiempo en días de recitaciones
- Tiempo en días confirmación de resultados.
- Tipo de muestra (talón, edad de toma de muestra).
- Registro de resultados elevados en primera y segunda muestras.
- Registro de niños recitados y causa (primera muestra elevada, dudosa o rechazada).
- Registro de muestras rechazadas y su causa.
- Casos confirmados (pruebas realizadas, TSH, T4y otras).
- Edad y fecha de inicio de tratamiento

Recitación

Todas las muestras de recitados deben ser consideradas de prioridad máxima y procesadas inmediatamente, para no retardar el diagnóstico.

El sistema de comunicación entre el Laboratorio de Pesquisa Neonatal y el profesional a cargo del programa, responsable de la toma de muestra, debe ser ágil y expedito y estandarizado con conocimiento de toda la red intraprovincial.

Es importante mantener una información frecuente y fluida de resultados normales, dudosos, elevados o insuficientes entre el laboratorio y demás partes integrantes del programa.

El éxito del programa depende de la eficiencia del trabajo individual de cada integrante del equipo de pesquisa.

PESQUISA NEONATAL ENDÓCRINO METABÓLICA

Normas vigentes en la República Argentina sobre Pesquisa Neonatal

Ley Nacional Nº 26.279/ 2007

SALUD PÚBLICA

Régimen para la detección y posterior tratamiento de determinadas patologías en el recién nacido. Alcances. Prestaciones obligatorias. Constitución de una Comisión Interdisciplinaria de Especialistas en Pesquisa Neonatal. Propósito. Funciones del Ministerio de Salud.

Sancionada: Agosto 8 de 2007

Promulgada de Hecho: Septiembre 4 de 2007

El Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina reunidos en Congreso, etc.

sancionan con fuerza de Ley:

ARTICULO 1º — A todo niño/a al nacer en la República Argentina se le practicarán las determinaciones para la detección y posterior tratamiento de fenilcetonuria, hipotiroidismo neonatal, fibrosis quística, galactocemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del prematuro, chagas y sífilis; siendo obligatoria su realización y seguimiento en todos los establecimientos públicos de gestión estatal o de la seguridad social y privados de la República en los que se atiendan partos y/o a recién nacidos/as. Toda persona diagnosticada con anterioridad a la vigencia de la presente ley queda incluida automáticamente dentro de la población sujeta de tratamiento y seguimiento.

ARTICULO 2º — También se incluirán otras anomalías metabólicas genéticas y/o congénitas inaparentes al momento del nacimiento, si la necesidad de la pesquisa es científicamente justificada y existen razones de política sanitaria.

ARTICULO 3º — Las obras sociales, comprendiendo como tal concepto las enunciadas en el artículo 1º de la Ley 23.660, así como también, la obra social del Poder Judicial, la Dirección de Ayuda Social para el personal del Congreso de la Nación, aquellos que brinden cobertura social al personal de las obras sociales, así como también, todos aquellos agentes de salud que brinden servicios médicos asistenciales a sus afiliados, independientemente de la figura jurídica que tuvieren, deberán incorporar como prestaciones obligatorias:

1. Detección de las patologías enumeradas en el artículo 1º y aquellas que con posterioridad se incorporen.
2. Abordajes terapéuticos a base de drogas, fórmulas y suplementos especiales, alimentos y suplementos dietarios especiales, de acuerdo a cada patología, y teniendo en cuenta las nuevas alternativas de tratamiento aprobados científicamente, superadoras de las actuales.
3. Equipamiento completo y kits de tratamiento.

El cumplimiento de las mencionadas prestaciones será regulado por el Ministerio de Salud de la Nación a través de los mecanismos usuales de control.

ARTÍCULO 4º — Se constituirá una Comisión Interdisciplinaria de Especialistas en Pesquisa Neonatal, convocada por el Ministerio de Salud de la Nación, con el propósito de elaborar normas de calidad de uso común, incorporar resultados y sistematizar las experiencias ya desarrolladas por jurisdicciones provinciales, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y municipios.

ARTÍCULO 5º — Serán funciones del Ministerio de Salud de la Nación:

a) Desarrollar actividades de difusión dirigidas a la población en general, acerca de las características y riesgo de las enfermedades enunciadas en los artículos 1º y 2º como así las conductas y ac-

ciones requeridas para su prevención y control y los servicios de atención a los que pueden recurrir a fin de promover el conocimiento y participación comunitaria y social en el tema;

b) Propiciar el desarrollo de modelos prestacionales integrales que contemplen actividades preventivas, de detección, diagnóstico precoz, referencia, contrarreferencia, asistencia y seguimiento según los requerimientos en cada caso;

c) Coordinar con las autoridades sanitarias y educativas de las provincias y de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, la realización de campañas de educación y prevención, tendientes a la concientización sobre la importancia de realización de estudios diagnósticos tempranos, la oportuna asistencia y apoyo a las familias, como de la necesidad de un trabajo inter y transdisciplinario entre los equipos de salud y educación, para una atención integrada de la persona, aunando criterios y saberes;

d) Administrar y coordinar los aspectos científicos de la pesquisa, normatizando el tratamiento y seguimiento a instaurar para garantizar su efectividad;

e) Establecer Redes de Derivación en forma sostenida, con el objetivo de implementar estimulación temprana, terapéuticas de rehabilitación, y equipamiento, a fin de mantener una comunicación fluida entre quienes hicieron el diagnóstico, el médico de referencia y quienes realizarán el o los tratamientos correspondientes;

f) Estimular el desarrollo de la investigación y de los modelos evaluativos en la materia;

g) Desarrollar sistemas estadísticos a nivel nacional y provincial en coordinación con todos los establecimientos de salud, públicos y privados, que atiendan estas problemáticas, quienes deberán suministrar la información necesaria a las autoridades sanitarias a fin de disponer oportunamente de la información requerida para conocer la marcha y los avances de las acciones realizadas, así como la evolución de estas enfermedades fundamentalmente para orientar la prevención;

h) Propiciar la creación de un banco de datos, que brindará un mejor conocimiento del alcance de estas patologías y será un elemento de utilidad para la prevención;

i) Planificar la capacitación del recurso humano en el asesoramiento a las familias en las diferentes problemáticas planteadas por cada una de las patologías con un posterior seguimiento de cada caso individual atendiendo las necesidades que surjan de cada problemática.

ARTÍCULO 6º — Establecer una directa relación de apoyo con las entidades científicas, asociaciones civiles y O.N.G.s que a la fecha de la sanción de la presente estén desarrollando actividades inherentes al objetivo de la misma, en el territorio nacional, o a nivel internacional.

ARTÍCULO 7º — Se invita a las provincias y a la Ciudad Autónoma de Buenos Aires a adherir a la presente ley.

ARTÍCULO 8º — Los gastos que demande el cumplimiento de las disposiciones de la presente ley, con excepción de las entidades mencionadas en el artículo 3º serán atendidos con los recursos que destine, a tal efecto, la Ley de Presupuesto General para la Administración Pública Nacional para la Jurisdicción 80 - Ministerio de Salud. Autorízase al Jefe de Gabinete de Ministros a realizar las adecuaciones presupuestarias necesarias para el financiamiento de la presente ley, durante el ejercicio fiscal de entrada en vigencia de la misma.

ARTICULO 9º — Comuníquese al Poder Ejecutivo.

DADA EN LA SALA DE SESIONES DEL CONGRESO ARGENTINO, EN BUENOS AIRES, A LOS OCHO DIAS DEL MES DE AGOSTO DEL AÑO DOS MIL SIETE.

- REGISTRADA BAJO EL Nº 26.279. ALBERTO BALESTRINI. JUAN J. B. PAMPURO. Enrique Hidalgo. Juan H. Estrada.

Resolución Nº 1612/ 2006

1612, *18 OCT 2006*

BUENOS AIRES,

VISTO

la Ley 23.413 y sus modificatorias y el expediente N° 2002-14023/06-4 del registro de este Ministerio y,

CONSIDERANDO:

Que en virtud de la normativa vigente existe la obligatoriedad del examen de detección de enfermedades congénitas en recién nacidos.

Que gran cantidad de los casos producto de esas enfermedades pueden ser evitados por diagnóstico y tratamiento oportuno, durante el período neonatal temprano.

Que, con el objeto de prevenir secuelas de la detección tardía de estas enfermedades, fueron creados distintos Programas de Pesquisa Neonatal a nivel provincial.

Que la DIRECCIÓN NACIONAL DE SALUD MATERNO INFANTIL ha organizado acciones de fortalecimiento de los citados programas provinciales, con el objeto de mejorar la calidad de vida de la población.

Que, si bien la mayoría de las Provincias lleva adelante algún tipo de estudio en este sentido; el alcance no abarca al 100% de la población objeto.

Que, entonces, es necesario ampliar la cobertura de estos estudios al CIEN POR CIENTO (100%) de los recién nacidos vivos del sector público.

Que es preciso contribuir al seguimiento clínico de todos aquellos niños detectados como positivos, confirmando su diagnóstico y llevando a cabo el tratamiento de los casos positivos dentro del primer mes de vida.

Que es ineludible realizar una evaluación periódica de la cobertura poblacional y de los resultados obtenidos en materia de detección precoz neonatal y tratamiento a nivel nacional.

Que en consecuencia, es necesario el desarrollo de un programa tendiente a la .promoción de la detección temprana de enfermedades congénitas.

Que, por lo expuesto, se hace necesaria la creación de un PROGRAMA NACIONAL DE FORTALECIMIENTO DE LA DETECCION PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGENITAS en el ámbito de la DIRECCIÓN NACIONAL DE SALUD MATERNO INFANTIL.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Por ello,

EL MINISTRO DE SALUD

RESUELVE:

ARTÍCULO Apruébase el PROGRAMA NACIONAL DE FORTALECIMIENTO DE LA DETECCION PRECOZ DE ENFERMEDADES CONGENITAS en el ámbito de la DIRECCIÓN NACIONAL DE SALUD MATERNO INFANTIL que como Anexo I se agrega y forma parte integrante de la presente.

ARTICULO 2°. Regístrese, comuníquese y archívese.

RESOLUCION MINISTERIAL N° 1612

Ministerio de Salud - EXPTE. N° 2002-14023/06-4

Ley Nº 23.413/ 1986

ARTICULO 1º.- La realización de una prueba de rastreo para la detección precoz de la fenilcetonuria será obligatoria en todas las maternidades y establecimientos asistenciales que tengan a su cuidado a niños recién nacidos.

ARTICULO 2º.- La prueba se realizará en todos los recién nacidos nunca antes de las 24 horas de haberse iniciado la alimentación láctea.

ARTICULO 3º.- La realización de esta prueba será obligatoria en todos los establecimientos estatales que atiendan recién nacidos.

ARTICULO 4º.- Las obras sociales y los seguros médicos deberán considerarla como prestación de rutina en el cuidado del recién nacido.

ARTICULO 5º.- Comuníquese, etc.

Ley Nº 23.874/ 1990

ARTÍCULO 1º.- Modificase el art. 1º de la ley 23.431 el que quedará redactado de la siguiente forma:

ARTICULO 1º.- La realización de una prueba de rastreo para la detección precoz de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito será obligatoria en todas las maternidades y establecimientos asistenciales que tengan a su cuidado niños recién nacidos.

ARTICULO 2º.- Comuníquese, etc.

Ley Nº 24.438/ 1994

SALUD PÚBLICA

Boletín Oficial - 16 de Enero de 1995.

Ministerio de Salud y Acción Social

Ley Nº 24.438/94: Prueba obligatoria de rastreo para la detección precoz de la Fenilcetonuria , el Hipotiroidismo Congénito y la fibrosis quística o mucoviscidosis en niños recién nacidos.- Modificación de los arts. 1ª y 2º de la ley 23.413.-

ARTÍCULO 1º.- Modifícanse los Arts. 1ª y 2º de la ley 23.413, que quedarán redactados de la siguiente forma:

ARTICULO 1º.- La realización de una prueba de rastreo para la detección precoz de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito s y la fibrosis quística o mucoviscidosis será obligatoria en todas las maternidades y establecimientos asistenciales que tengan a su cuidado niños recién nacidos..

ARTICULO 2º.- La prueba se realizará en todos los recién nacidos nunca antes de las 24 horas de haberse iniciado la alimentación láctea. Para la fibrosis quística o mucoviscidosis la prueba se realizará en todos los recién nacidos dentro de los cuatro primeros días de vida.-

ARTICULO 2º.- Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. - MENEM. - Alberto J. Mazza

Decreto Nº 1316/1994

ARTICULO 1º.- Apruébase la reglamentación de la Ley Nº 23.413 y su modificatoria Nº 23.874. que forma parte integrante del presente Decreto como Anexo I.

ARTICULO 2º.- Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. - MENEM. - Alberto J. Mazza-

ANEXO I

1. - Las pruebas de rastreo para la detección precoz de la FENILCETONURIA y el HIPOTRIOIDISMO CONGENITO en los niños recién nacidos deberá realizarse en un plazo un mayor de los SIETE (7) días de producido el nacimiento y que no sea anterior a las VEINTICUATRO (24) horas de iniciarse la alimentación láctea.

2. - Serán responsables de la realización de las pruebas de rastreo mencionadas en el Punto 1 del presente Anexo.

a) Los Jefes de Servicio.

b) Los médicos obstetras.

c) Los médicos neonatólogos.

d) Las parteras y profesionales especializados encargados de atender a los recién nacidos en maternidades y establecimientos asistenciales.

e) En el caso del recién nacido cuyo nacimiento no haya sido atendido por profesionales de la medicina ni ingresado posteriormente a un servicio asistencial, o se retire antes de las VEINTICUATRO (24) horas, los padres, tutores o guardadores estarán obligados a concurrir dentro de los SIETE (7) días del nacimiento a un centro asistencial, a los efectos de proceder a la forma de la muestra de sangre correspondiente.

3. - Las pruebas de rastreo requeridas conforme al punto 1, del presente Anexo, deberán considerarse como prestaciones de rutina en el cuidado del recién nacido, tanto por parte de establecimientos estatales o privados como por Obras Sociales o Seguros Médico.

Decreto Nº 508/ 1996

SALUD PÚBLICA

Boletín Oficial N028.524 – 1º Sección, Lunes 18 de Noviembre de 1996.

Ministerio de Salud y Acción Social

Resolución 508/96

Establécense normas de procedimiento para la recolección de muestras y análisis de las mismas para la detección precoz de la Fenilcetonuria y el Hipotiroidismo Congénito.

Bs.As. 11/11/96

VISTO

el expediente Nº 2002 -13.843/95-5 del registro del MINISTERIO DE SALUD Y ACCION SOCIAL y la Ley 23.413, su modificatoria 23.874 y su Decreto Reglamentario N0 1.316 del 4 de Agosto de 1994, y

CONSIDERANDO:

Que el retardo mental que producen la Fenilcetonuria y/o el Hipotiroidismo Congénito puede evitarse con un diagnóstico y un tratamiento precoces.

Que, para la instrumentación de un tratamiento precoz, los responsables del recién nacido deben tomar conocimiento fehaciente del resultado positivo del análisis.

Que la sola práctica de la detección precoz de los casos positivos, si no se aplica el tratamiento específico, no cumple totalmente con el propósito de la prevención que es evitar la manifestación de los efectos de la enfermedad.

Que la detección precoz de la Fenilcetonuria y el Hipotiroidismo Congénito requiere un procedimiento específico para la recolección de las muestras y el análisis de les mismas al que los profesionales que realicen la recolección y las Instituciones que efectúen los análisis deberán ajustarse.

Que, por lo tanto resulta imprescindible el establecimiento de normas mínimas de funcionamiento de dichos agentes.

Que la DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURIDICOS no formula observaciones.

Que se actúa de acuerdo a las facultades que resultan de la Ley de Ministerios T.0.1992, artículo 3º Punto 3.

Por ello,

EL MINISTRO DE SALUD Y ACCION SOCIAL

RESUELVE

ART 1º - Todo recién nacido será sometido a pruebas para la detección de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonunia, que consistirán en la extracción de sangre del recién nacido, recolectada en un papel especial de tipo y características determinadas por el laboratorio de rastreo, que será remitida a dicho laboratorio dentro de los CINCO (5) días de efectuada la extracción.

ART. 2º - La extracción de sangre deberá ser realizada entre las VEINTICUATRO (24 horas y el SEPTIMO (7º) día de vida, preferentemente entre las CUARENTA Y OCHO (48) horas y el QUINTO (5º) día de vida. Si el alta se da con anticipación a ese lapso, con excepción de lo dispuesto en el Artículo 4º de la presente Resolución, le muestra se tomará antes de abandonar el servicio asistencial, sin tener en cuenta la edad o historia alimentaria. Cuando se trate de recién nacidos admitidos en servicios perinatales después de su nacimiento, la muestra de sangre se tomara de ser posible entre el SEGUNDO (2º) y QUINTO (5º) día de vida o bien dentro de las CUARENTA Y OCHO (48) horas de su admisión, debiendo ser siempre realizada antes de ser dado de alta.

ART. 3º - Cuando la muestra sea obtenida antes de las CUARENIA Y OCHO (48) horas, deberán constar fehacientemente las horas de vida del recién nacido.

ART. 4º - Cuando se trate de recién nacidos cuyo nacimiento no haya tenido lugar en servicios perinatales ni recibido asistencia en ellos, los médicos obstetras o neonatólogos, parteras y profesionales especializados que lo atiendan tomarán una muestra de sangre del recién nacido y la enviarán a un laboratorio de rastreo.

ART. 6º - Los laboratorios de rastreo registrarán los resultados obtenidos y comunicarán los presumiblemente positivos (PP) a la Comisión Coordinadora (en forma codificada y confidencial) y a los Servicios Asistenciales de origen de la muestra, dentro de tos CINCO (5) días hábiles de recibida ésta. Los resultados normales se informarán en planilla mensual.

Los Servicios Asistenciales procederán de la siguiente forma:

1. El Servicio Asistencial llevará el registro de los resultados normales.
2. En los casos de resultados PP, los laboratorios de rastreo comunicarán fehacientemente a los padres, tutores o encargados de los menores y a la Institución o al profesional remitente, la obligación de realizar análisis de confirmación diagnóstica y otorgarán el correspondiente certificado.
3. En los casos de muestra inadecuada o dudosa, el laboratorio de rastreo solicitará una nueva muestra dentro del plazo de SETENTA Y DOS (72) horas de haberse conocido el resultado del primer análisis.
4. El Servicio Asistencial registrará en la Historia Clínica del paciente los análisis (PP) y su confirmación diagnóstica.

Los laboratorios deberán mantener archivadas las muestras durante UN (1) año.

ART. 7º - Los laboratorios que participen en los programas de búsqueda y confirmación del Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria incluirán los sistemas de control de calidad necesarios para asegurar los objetivos del programa debiendo mantener niveles de ejecución aceptables y someterse a los controles periódicos que la autoridad sanitaria determine.

Laboratorio de rastreo es el que realiza en el recién nacido la primera prueba de búsqueda. Este laboratorio deberá realizar las determinaciones con una frecuencia no interior a TRES (3) veces por semana, participar de un programa de control do calidad e informar los resultados.

Laboratorio de confirmación de diagnóstico es todo laboratorio idóneo en estos dosajes. Está encargado de realizar las pruebas en los casos presuntamente positivos y deberá estar en comunicación con el laboratorio de rastreo, al que informará sobre los resultados.

Centro Especializado es el servicio que realiza el tratamiento y control de los casos positivos. Funcionará organizando y capacitando los recursos existentes.

Comisión Coordinadora es la que establece las pautas y coordina las actividades necesarias para el desarrollo, del Programa, proponiendo medidas para el cumplimiento de los objetivos finales de la Ley. Estará constituida por profesionales de probada y reconocida trayectoria en programas de pesquisa neonatal y dependerá de la DIRECCION DE REGISTRO Y FISCALIZACION DE RECURSOS DE SALUD.

ART. 8º - El Servicio Asistencial comunicará aquellos casos que no contesten a la citación en casos dudosos o patológicos al Juez de Menores de turno de la jurisdicción donde dicho servicio se domicilia.-

ART. 9º - Las normas que se incorporan por la presente resolución podrán ser objeto de observación por las Autoridades Sanitarias Jurisdiccionales, las Entidades Académicas, Universitarias, Científicas, de Profesionales y Prestadores de Servicios dentro del plazo de TREINTA (30) días a partir de la fecha de su publicación y entrarán en vigencia a los SESENTA (60) días de su publicación.

ART. 10º - Regístrese, publíquese, dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial. Cumplido archívese.- Alberto J. Mazza.

LISTADO DE LEYES PROVINCIALES

Provincia de Buenos Aires – Ley Nº 13905 del 12/11/2008
Deroga ley 10429, declara obligatorio la "la investigación masiva con la finalidad del diagnóstico precoz, de todo tipo de anomalías metabólicas congénitas o errores congénitos de metabolismo, de los niños recién nacidos y el consecuente tratamiento de los enfermos detectados por esa pesquisa."
No hace mención a la normativa nacional.

Provincia de Catamarca – Ley Nº 4478 del 14/10/1987
Norma programática que planteaba el objetivo de implementar la investigación precoz de enfermedades congénitas con prevención secundaria posible (1) hipotiroidismo, 2) mucoviscosidosis o enfermedad fibroquística del páncreas y 3) fenilcetonuria).
Por ley 4863 del 26/10/1995 se adhirió a la Ley Nacional Nº 23.413.

Provincia de Córdoba - Ley Nº 7468 del 29 de octubre de 1986
Se declara obligatoria en todo el territorio de la provincia de Córdoba, la prevención del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria mediante el diagnóstico en los recién nacidos. Se impulsa la investigación y convenios. Se crea una Comisión Asesora. Impulsa solo la prueba, no garantiza gratuidad del tratamiento.

Provincia de Corrientes – Ley Nº 5339 del 13/5/1999
Adhesión a la Ley Nacional Nº 23.413.

Provincia de Chaco – Ley Nº 3122 del 11/12/1985
Se declara obligatoria en todo el territorio de la provincia de Córdoba, la prevención del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria mediante el diagnóstico en los recién nacidos. Se impulsa la investigación y convenios. Se crea una Comisión Asesora. Garantiza gratuidad del tratamiento.

Provincia de Chubut - Ley Nº 4890 del 23/7/ 2002. Adhesión de la Provincia a la ley nacional 24.438. Decreto 831/2003. Adhesión de la Provincia al dec. Nacional 1316/94.

Ciudad de Buenos Aires – Ley Nº 534 del 30/11/2000.
Establece que las determinaciones para detección de fenilcetonuria e hipotiroidismo neonatal en recién nacidos son de realización obligatoria en todos los establecimientos públicos, de la seguridad social y privados de la Ciudad de Buenos Aires en que se atiendan partos y/o recién nacidos. Por ley 1808 se amplia el espectro a fenilcetonuria, hipotiroidismo neonatal, fibrosis quística, galactosemia, hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de biotinidasa, retinopatía del recién nacido, hipoacusia del recién nacido, chagas, sífilis, y otras anomalías metabólicas genéticas y/o congénitas.

Provincia de Entre Ríos – Decreto Nº 5424/2007 y Nº 5425/2007 del 26/09/2007
Aprobación de un programa de Pesquisa Neonatal. Ley Nº 8224.

Provincia de Formosa – Ley Nº 1436 del 04/10/2004. Adhesión de la Provincia a la ley nacional 23.413.

Provincia de Jujuy – Ley Nº 4744 del 21/12/1993.Adhesión a la ley Nacional 23413, mod. Ley Nº 23874.

Provincia de La Pampa – Proyecto de Adhesión a la ley Nacional Nº 26279

Provincia de La Rioja – Ley 8278 del 15/05/2008
Obligación de pesquisa neonatal. "Practicarán la detección y posterior tratamiento de Fenilcetonuria, Hipotiroidismo Neonatal, Fibrosis Quística, Galactosemia, Hiperplasia Suprarrenal Congénita, Deficiencia de Biotinidasa, Retinopatía del Prematuro, Chagas, Sífilis Congénita, Hipoacusia y otras anomalías

metabólicas genéticas; siendo obligatoria su realización y seguimiento". No nombra ley nacional. Deroga ley anterior 4400. La ley es similar a la ley nacional.

Provincia de Mendoza – Ley 5273 del 7/10/1987
Se declara obligatoria en la Provincia la prevención del hipotiroidismo congénito y la fenilcetonuria mediante el diagnóstico en los recién nacidos. Esta ley es modificada por la 6424, que a su vez es modificada por la ley 6539. Por estas normas se crea el programa de detección precoz, tratamiento, recuperación y rehabilitación integral del hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Este programa solo se implementa en establecimientos estatales y se garantiza la gratuidad de la prueba y de todo tratamiento que se deba realizar.

Provincia de Misiones – Ley 4100 del 3/9/2007; modificada por la ley 4269. Es una norma programática que busca la implementación del programa de pesquisa neonatal y garantizar la gratuidad de la pesquisa y los tratamientos posteriores.

Provincia de Neuquén – La provincia de Neuquén no se adhirió a la Ley N' 26.279.

Provincia de Río Negro – Tiene su propia ley provincial: Ley nº 4331, del 12 de junio de 2008.

Provincia de Salta – Ley 7143 del 5/7/2001
Adhesión de la Provincia a las leyes nacionales 23.413, 23.874 y 24.438.

Provincia de San Juan – Ley Nº 7793 de 26/04/2007.
Obligatoriedad de la prevención de Hipotiroidismo Congénito, Fenilcetonuria, Hipoacusia y Afecciones Visuales, mediante el diagnostico en los recién nacidos. Abarca leyes 7086, 6389 y 7421.

Provincia de San Luis – Ley Nº III-0076 (5436) del 03/03/2004
Adhesión de la Provincia a la ley nacional 24.438. Derogación de la ley 5116.

Provincia de Santa Cruz – Ley Nº 2980 de 24/05/2007
Obligación de pesquisa neonatal. No hace mención sobre la cobertura del tratamiento. Deroga ley 2176

Provincia de Santa Fe – Ley Nº 12910 del 2/10/2008
Declara de interés provincial la atención integral de las personas que padecen fibrosis quística, hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. No habla de ley nacional. Complementa la ley provincial de pesquisa neonatal Nº 10987.

Provincia de Santiago del Estero – Ley Nº 6318 del 26/09/1996
Obligatoriedad en todas las maternidades y establecimientos asistenciales públicos y privados, que tengan a su cuidado niños recién nacidos, la realización de la prueba de rastreo para la detección precoz de la fenilcetonuria y el hipotiroidismo congénito.

Provincia de Tucumán – Ley Nº 5769 del 8/05/1986 modif. por ley Nº 7503 y reglamentada por decreto 337-21/87.
Obligatoriedad de la detección masiva con la finalidad del diagnóstico precoz de todo tipo de anomalías en el desarrollo del sistema nervioso y metabólico de los niños recién nacidos y el consecuente tratamiento de los enfermos detectados por esta pesquisa. Se consideran dentro de sus alcances el hipotiroidismo congénito, la fenilcetonuria y la enfermedad fibroquística. Garantiza la detección y el tratamiento.

Provincia de Tierra del Fuego – Ley Nº 83 del 27/5/1993
Se establece la obligatoriedad de la realización del análisis de determinación de fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Se establece la exigencia para la inscripción del recién nacido que se presente el certificado de la pesquisa neonatal.